Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-L. Krüskemper

ZUR DIAGNOSE UND THERAPIE DER HYPOTHYREOSE

- Eine retrospektive Studie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ingo Reinecke

1983

Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-L. Krüskemper

ZUR DIAGNOSE UND THERAPIE DER HYPOTHYREOSE

- Eine retrospektive Studie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ingo Reinecke

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

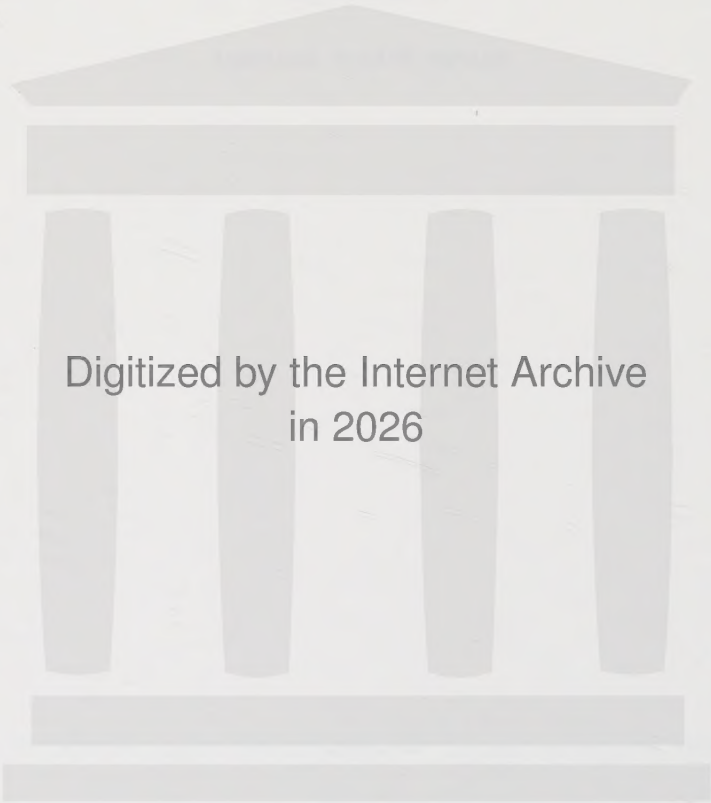
gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Horster

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Wildmeister

In Dankbarkeit

meiner Mutter gewidmet


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0091

Verzeichnis der Abkürzungen

CK	Kreatin-Phosphokinase
CK-MB	Kreatin-Phosphokinase-Isoenzym (Herzmuskeltyp)
CK-MM	Kreatin-Phosphokinase-Isoenzym (Skelettmuskeltyp)
CPBA	Kompetitive Proteinbindungsanalyse
EIA	Enzymimmunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
EMIT	Enzyme multiplayed immunoassay technique
ETR	Effektive Thyroxin-Ratio
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FT_4	Freies Thyroxin
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
KG	Körpergewicht
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
PBI	Protein-gebundenes Jod ($PB^{127}I$)
RIA	Radioimmunoassay
T_3	Trijodthyronin
T_3U	T_3-in-vitro-Test
T_4	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon = Thyreotropin

Inhaltsverzeichnis

	Seite
- Einleitung	1
- Zur Historie der Hypothyreose	2
- Definition	4
- Ätiologie der Hypothyreose	5
I. Angeborene Hypothyreose	5
a) Hypothyreose bei Schilddrüsenaplasie bzw. -dystopie	5
b) Hypothyreose bei angeborenen Stoffwechseldefekten	5
c) Hypothyreose bei endemischer Struma	6
II. Postnatal erworbene Hypothyreose	6
1. Primäre Hypothyreose	6
a) "Idiopathische" Hypothyreose	6
b) Entzündlich bedingte Hypothyreose	7
c) Neoplastisch bedingte Hypothyreose	7
d) Postoperative Hypothyreose	7
e) Durch externe Bestrahlung oder Radiojodtherapie induzierte Hypothyreosen	8
f) Medikamentös induzierte Hypothyreose	8
2. Sekundäre hypophysäre Hypothyreose	8
3. Sekundäre hypothalamische Hypothyreose	9
4. Tertiäre Hypothyreose	
a) Hypothyreose durch starke Hormonverluste	9
b) Hypothyreose durch periphere Resistenz gegenüber Schilddrüsenhormonen	1o
- Zur Pathophysiologie der Hypothyreose	11
- Zur Klinik der Hypothyreose	13
a) Subjektive Beschwerden	13
b) Objektive Befunde	13
- Oligosymptomatische Hypothyreose (Altershypothyreose)	17

Seite

- Zur Laboratoriumsdiagnostik der Hypothyreose 18
  - Unspezifische Methoden 18
  - Spezifische Methoden 18
    1.a) Bestimmung des Gesamt-Thyroxin (T_4) im Serum 18
    1.b) Bestimmung von Trijodthyronin (T_3) im Serum 2o
    2. Bestimmung von freiem Thyroxin (FT_4) im Serum 2o
    3. Bestimmung der Bindungskapazität für Schilddrüsenhormon: Trijodthyronin-in-vitro-Test (Hamolsky-Test) bzw. T_3U-Test und ETR-Test (Effektive Thyroxin-Ratio) 21
    4. Bestimmung von Protein-gebundenem Jod (PBI) 21
    5. Der TRH-Test 22
       - Pathophysiologische Aussagemöglichkeiten des TRH-Testes 23
         a) Negativer TRH-Test 23
         b) Grenzwertig negativer TRH-Test 23
         c) Überschießender TRH-Test (TRH-Test bei Hypothyreose) 24
       - Extrathyreoidale Beeinflussung des TRH-Testes 24
    6. Der Radiojod-Zwei-Phasen-Test ("Radiojodtest") 25

- Fragestellung 26

- Ergebnisse 27
  1. Auswahl der Patienten 27
  2. Differentialdiagnostische Aufteilung der Patienten 28
  3. Alters- und Geschlechtsverteilung der 394 hypothyreoten Patienten 29
  4. Lokalbefund bei Diagnosestellung 3o

Seite

5. Hautqualitäten als Parameter vor und unter Therapie 31
6. Stimmveränderungen als Parameter der hypothyreoten Patienten 35
7. Psychische Veränderungen bei den hypothyreoten Patienten 37
8. Gewichtsverhalten als Parameter der hypothyreoten Patienten 4o
9. Pulsqualitäten und Blutdruck der hypothyreoten Patienten 41
a) Pulsverhalten 41
b) Blutdruckverhalten 41
1o. Ergebnisse der schilddrüsenspezifischen Labordiagnostik bei hypothyreoten Patienten 43
11. Ergebnisse zur Besserung der Hypothyreosen unter Berücksichtigung der verordneten Substitutionsdosen 51
12. Substitutionsänderungen bei den hypothyreoten Patienten 58
13. Zusätzliche Östrogeneinnahme bei den hypothyreoten Patientinnen 58

- Diskussion 59

- Zusammenfassung 72

- Literatur 75

EINLEITUNG

Die Hypothyreose ist ein endokrinologisches Krankheitsbild, das sich in jedem Lebensalter und bei beiden Geschlechtern in unterschiedlichen Schweregraden - von der "subklinischen" Hypothyreose bis zum Myxödem-Koma - manifestieren kann.
So eindeutig der pathophysiologische Hintergrund dieses Krankheitsbildes bezüglich der verminderten Hormonsynthese- und Sekretionsleistung der Schilddrüse ist, so vieldeutig erscheinen Ätiologie und Pathogenese der Hypothyreose.

Der Verdacht auf eine bestehende Hypothyreose wird oft spät bzw. nach differentialdiagnostischen Umwegen geäußert.
Die Therapie der Hypothyreose erfolgt in klassischer Weise durch Substitution mit den synthetischen Schilddrüsenhormonen Trijodthyronin (T_3) und/oder Thyroxin (T_4). Diese Substitutionstherapie stellt eine dankbare ärztliche Aufgabe dar. Dennoch ist die notwendige lebenslange Therapie nicht unproblematisch - z.B. wegen der Patientencompliance, oder im Zusammenhang mit anderen Krankheiten und deren medikamentöser Therapie.

Zur Historie der Hypothyreose

Im Jahre 1873 beschrieb Sir William GULL zum ersten Mal das ausgeprägte klinische Bild der Schilddrüsenunterfunktion bei zwei Frauen mit "kretinoider" Verfassung. Den Begriff "Myxödem" führte ORD 1878 ein, nachdem er bei der Obduktion die eigenartigen Hautveränderungen festgestellt hatte und schon einen Zusammenhang des Leidens mit der Schilddrüse vermutete. 1881 bezeichnete CHARCOT dieses Krankheitsbild wegen der typischen Hautveränderungen als "Cachexie pachydermique".
Zu klaren pathophysiologischen Vorstellungen kamen erstmals KOCHER und REVERDIN in den Jahren 1882 und 1883; sie beobachteten in einzelnen Fällen nach Totalexstirpation von Kröpfen diese schwere Erkrankung in Form von Kachexie, depressiven Verstimmungen, eigenartigen Ödemen und führten sie auf den strumipriv entstandenen Schilddrüsenhormonmangel zurück (Cachexia strumipriva). KOCHER versuchte auch mit BIRCHER zusammen die Substitutionstherapie der Hypothyreose durch Transplantation von Schilddrüsengewebe. SCHIFF versuchte ebenfalls, die Cachexia strumipriva sowohl durch Transplantation von Schilddrüsengewebe als auch durch orale und subkutane Applikation von Schilddrüsen zu behandeln (1884).
MURRAY führte 1891 die Behandlung der Hypothyreose mit subkutanen Injektionen von Schilddrüsenextrakten durch, MACKENZIE (zitiert nach OBERDISSE, 1980) substituierte bei Myxödem oral mit frischer Schilddrüsensubstanz (1892). Später verwandte man getrocknete Rinderschilddrüse zur Substitution. Eine neue Dimension in der Therapie von Schilddrüsenunterfunktionen leitete KENDALL im Jahre 1915 ein, als ihm erstmalig die kristalline Reindarstellung von Thyroxin gelang, das dann nach Aufklärung seiner chemischen Struktur von HARINGTON und BARGER 1927 erstmals synthetisiert wurde.
ZONDEK beschrieb 1918 kardiovaskuläre Veränderungen bei

Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion und prägte die Bezeichnung "Myxödemherz", das er

- durch eine zum Teil hochgradige Herzdilatation,
- durch träge Herzaktion und Pulsverlangsamung und
- durch das Fehlen von Vorhofzacke und Terminalschwankung im Elektrokardiogramm

charakterisierte.

Unter Behandlung mit Glandula thyreoidea siccata beobachtete ZONDEK die Rückbildung der pathologischen Befunde.

Nach der Entdeckung des zweiten Schilddrüsenhormons Trijodthyronin durch GROSS und PITT-RIVERS im Jahre 1951 erweiterten sich erneut die Möglichkeiten der Substitutionstherapie der Hypothyreose.

In neuerer Zeit konnten durch die Möglichkeit zu direkten Schilddrüsenhormonbestimmungen im Serum, durch den radioimmunologischen Nachweis des Thyreotropin (Thyreoidea stimulierendes Hormon = TSH) und insbesondere durch die Einführung des TRH-Testes (TRH = Thyreotropin-Releasing-Hormon) außerordentliche Fortschritte in der Diagnostik der Hypothyreose erzielt werden.

DEFINITION

Unter "Hypothyreose" wird ein Krankheitsbild verstanden, bei dem ein permanenter Mangel an Schilddrüsenhormonen im Stoffwechsel manifest ist.
Die primäre Hypothyreose resultiert aus einem intrinsischen Mangel der Hormonsynthese bzw. -sekretion der Schilddrüse.
Die sekundäre hypophysäre Hypothyreose beruht auf der mangelnden Sekretion von Thyreotropin (TSH) und daraus resultierender verminderter Schilddrüsenhormonproduktion und -sekretion.
Die sekundäre hypothalamische Hypothyreose beruht auf der mangelnden Produktion von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) mit der Folge einer nicht ausreichenden Freisetzung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen.
Die tertiäre Hypothyreose resultiert aus starken renalen oder intestinalen Schilddrüsenhormonverlusten oder hängt mit einer "Resistenz" der Körperzellen gegenüber den Schilddrüsenhormonen zusammen.
Pathophysiologisch entspricht die Hypothyreose einer verminderten Synthese- und Sekretionsleistung der Schilddrüse; liegt die Ursache hierfür intrathyreoidal, führt diese verminderte Sekretion zur Aktivierung und gesteigerten Sekretion von TSH. Dieser Kompensationsmechanismus kann zur fast vollständigen Korrektur des Schilddrüsenhormonmangels führen, falls die Schilddrüse völlig funktionstüchtig ist, z.B. nach einer Operation. Derartige "präklinische" oder "subklinische" Hypothyreosen kommen häufiger als klinisch manifeste Formen vor; alleiniger Hinweis auf ihr Bestehen kann eine Struma und/oder ein erhöhter Serum-TSH-Spiegel sein.
Das Myxödem-Koma stellt kein eigenes Krankheitsbild, sondern eine ungewöhnlich schwere und seltene Verlaufsform der Hypothyreose dar. Der Ausdruck "Myxödem" bezieht sich auf die generalisierten myxödematösen Hautveränderungen bei hochgradiger Hypothyreose.

Ätiologie der Hypothyreose

Aufgrund der Tatsache, daß die Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen von Leistungen der Schilddrüsenfollikelzellen, von extrathyreoidalen regulatorischen Einflüssen und von verfügbarem Jod abhängig ist, kann eine Hypothyreose durch viele Ursachen ausgelöst werden. Die folgende systematische Darstellung der Hypothyreose-Ursachen erfolgt in Anlehnung an die Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (KLEIN et al., 1973).

I. Angeborene Hypothyreose

a) Hypothyreose bei Schilddrüsenaplasie bzw. -dystopie:

Schilddrüsenaplasien in Form von Athyreosen bzw. Dysplasien mit kongenitalem Myxödem und Schilddrüsendysgenesien mit Schilddrüsengewebe in teils ungewöhnlicher Lage, z.B. am Zungengrund, im Verlauf des Ductus thyreoglossus oder einseitige Schilddrüsenanlagen manifestieren sich fast immer bereits im Säuglingsalter bzw. im frühen Kindesalter und sind so frühzeitig wie möglich zu behandeln.

b) Hypothyreose bei angeborenen Stoffwechseldefekten:

Die auch als sogenannte Jodfehlverwertungen bezeichneten Stoffwechseldefekte manifestieren sich immer im Kindesalter mit Struma und Hypothyreose. Diese Defekte können die Enzymsysteme der Jodkonzentration, der Jodoxydation und Jodination beim Peroxydasedefekt, die der Thyreoglobulinsynthese (pathologisches Thyreoglobulin) und der Dejodierung und Reutilisation beim Dehalogenasedefekt betreffen (zur Zeit insgesamt sechs Defekttypen bekannt). Das

familiäre Auftreten einer Struma (infolge eines Peroxydasedefektes) mit Hypothyreose und Innenohrschwerhörigkeit bzw. Taubheit wird als Pendred-Syndrom bezeichnet.

c) Hypothyreose bei endemischer Struma:

In Gebieten ohne adäquate Jodzufuhr (1oo-2oo µg/die) tritt die Struma endemisch auf. In solchen Regionen finden sich mit hoher Inzidenz auch Hypothyreosen und Kretinismus aufgrund der Unfähigkeit der morphologisch intakten Schilddrüse, bei zu niedrigem Jodangebot trotz erhöhter TSH-Stimulation entsprechende Schilddrüsenhormonmengen herzustellen.
Die beim Jodmangel verminderte Jodierung von Thyreoglobulin führt bei dessen Proteolyse zu einer verringerten Freisetzung von Jodthyroninen (T_3 und T_4), aber zu einer erhöhten Inkretion von Mono- und Dijodthyroninen, die schon intrathyreoidal dejodiert werden. Das dabei freigesetzte Jod geht als "Reutilisationsjod" zur Jodination von Thyreoglobulin der effektiven Schilddrüsenhormonsynthese verloren (HEHRMANN, 1981).

II. Postnatal erworbene Hypothyreose

1. Primäre Hypothyreose

a) "Idiopathische" Hypothyreose:

Diese auch als spontane Hypothyreose oder als primäre Atrophie der Schilddrüse bezeichnete Erkrankungsform tritt gehäuft bei Frauen über 4o Jahren auf. Hierbei besteht keine Struma. Man nimmt aufgrund existierender Schilddrüsenautoantikörper bei der "idiopathischen" Hypothyreose an, daß ätiologisch ein Zusammenhang mit der Hashimoto-Thyreoiditis besteht und möglicherweise

die idiopathische Form nur das Endstadium eines Autoimmunprozesses darstellt (HEHRMANN, 1980).

b) Entzündlich bedingte Hypothyreose:

Eine hierfür typische Ursache ist die chronische Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto), die besonders häufig bei Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren auftritt. Charakteristisch für die Hashimoto-Thyreoiditis sind eine durch Follikelhyperplasie bedingte Struma und hohe Titer für Antithyreoglobulin und antimikrosomale Antikörper (WOOLNER et al., 1959).

c) Neoplastisch bedingte Hypothyreose:

Selten kann eine primäre Hypothyreose durch ein fortschreitendes Schilddrüsenkarzinom hervorgerufen werden, sehr selten bedingt die Infiltration extrathyreoidaler Tumoren bzw. Metastasen eine Schilddrüsenunterfunktion.

d) Postoperative Hypothyreose:

Nach totaler Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenkarzinom ist eine Hypothyreose unvermeidlich; ebenso können sich nach subtotaler Thyreoidektomie wegen Hyperthyreosen oder nach Strumektomie wegen euthyreoter Knotenstruma postoperativ Hypothyreosen einstellen - und zwar im ersten Jahr in 11 %, im zweiten Jahr in 8 % und danach in etwa 0,8 % der Fälle pro Jahr (BECKER et al., 1971).

e) Durch externe Bestrahlung oder Radiojodtherapie induzierte Hypothyreosen:

Die externe Röntgenbestrahlung der Halsregion kann - besonders im Kindesalter - eine Hypothyreose induzieren. Ein erheblicher Nachteil der Radiojodtherapie mit ^{131}Jod

In der Behandlung von Hyperthyreosen ist die Entstehung der sogenannten Frühhypothyreose im ersten Jahr nach Therapiebeginn oder eine Späthypothyreose, die noch viele Jahre nach Beendigung der Radiojodtherapie auftreten kann (EINHORN und WIKHOLM, 1967; HACKENBERG, 1974).

f) Medikamentös induzierte Hypothyreose:

Jod in hohen Dosen kann zur sogenannten hypothyreoten Jodstruma ("iodide goitre") führen, z.B. bei der Langzeittherapie mit jodhaltigen Sekretolytika oder in Regionen mit extrem hohem Jodangebot. Der pathophysiologische Mechanismus beruht auf der Persistenz des Wolff-Chaikoff-Effektes, d.h. auf der Inhibition der Jodination durch hohes intrathyreoidales Jodid (BEGG und HALL, 1963). Verschiedene Medikamentengruppen haben eine strumigene Potenz und können eine Hypothyreose induzieren. Hierzu gehören Thionamide (Thioharnstoff, Thiourazil, Propylthiourazil, Methylmercaptoimidazol, Carbimazol) und aromatische Verbindungen wie z.B. Paraaminobenzoesäure, Salizylate, Sulfonamide, Tolbutamid und Pyrazolonderivate; diese als Thyreostatika bzw. als Antirheumatika eingesetzten Substanzen hemmen die Peroxydase der Follikelzellen und somit die Jodoxydation und Jodination. Monovalente Anionen wie z.B. Perchlorat oder Pertechnetat hemmen kompetitiv den Jodidtransport und können, ebenso wie das zur Behandlung von Depressionen angewandte Lithium, dessen Wirkung als Proteasehemmer in der Inhibition des Jodeinbaues auf der Stufe der Kolloidendozytose besteht, eine Hypothyreose hervorrufen.

2. Sekundäre hypophysäre Hypothyreose

Diese Form der Hypothyreose resultiert aus verminderter oder völlig fehlender hypophysärer Stimulation durch TSH bei partieller oder totaler Hypophysenvorderlappeninsuf-

fizienz. Ursache der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz können bei Kindern und Jugendlichen Kraniopharyngeome, Zysten, Tuberkulose und Histiozytose sein, bei Erwachsenen hormonell aktive (somatotropes Hormon-, Prolaktin-, adrenocorticotropes Hormon-sezernierende) oder inaktive Hypophysenadenome, ferner eine postpartal auftretende Hypophysenvorderlappennekrose (Sheehan-Syndrom) sowie Schädelhirntraumen.
Der bestehende TSH-Mangel geht hierbei fast immer mit einem kompletten Ausfall der Hypophysenfunktion einher, so ist eine sekundäre Hypothyreose nicht selten mit einer hypophysär bedingten Nebennierenrindeninsuffizienz vergesellschaftet. Gelegentlich tritt eine Hypothyreose bei chronischer Autoimmunthyreoditis zusammen mit einer idiopathischen Nebennierenrindeninsuffizienz (Schmidt-Syndrom) auf (CARPENTER et al., 1964). Allerdings scheint die Schilddrüse eine TSH-unabhängige Basissekretion von T_4 und T_3 aufrechterhalten zu können, so daß die sekundäre Hypothyreose weit weniger klinisch auffällt als die primäre Form.

3. Sekundäre hypothalamische Hypothyreose

Diese seltene durch TRH-Mangel bedingte Form der Hypothyreose ist mehrfach beschrieben worden. Die TSH-Sekretion ist durch TRH-Gabe stimulierbar (KRÜSKEMPER et al., 1972). Der TRH-Mangel kann allein oder kombiniert mit einem Mangel weiterer troper hypothalamischer Hormone vorkommen.

4. Tertiäre Hypothyreose

a) Hypothyreose durch starke Hormonverluste:

In seltenen Fällen können schwere intestinale (z.B. bei einer Kolitis) oder renale Eiweißverluste zur Hypothyreose

führen. So kann eine starke Proteinurie bei Patienten mit nephrotischem Syndrom zum renalen Verlust von Schilddrüsenhormon und damit zur Schilddrüsenunterfunktion führen (BÖRNER et al., 197o).

b) Hypothyreose durch periphere Resistenz gegenüber Schilddrüsenhormonen:

Dieser sehr seltenen Spielart der Hypothyreose liegt wahrscheinlich eine Bindungsstörung von T_3 und T_4 an der Zellmembran sowohl in der Hypophyse als auch in den Körperzellen der Peripherie zugrunde (OBERDISSE, 198o). Das klinische Bild entspricht entweder einer Euthyreose oder einer milden Hypothyreose.

Zur Pathophysiologie der Hypothyreose (Zusammenfassung bei OBERDISSE, 1980)

Der Schilddrüsenhormonmangel hat Auswirkungen auf

1) den Eiweißstoffwechsel:

Bei verminderter Proteinsynthese und gleichzeitig verringertem Eiweißkatabolismus resultiert zumeist eine positive Stickstoffbilanz. Die erhöhte Kapillarpermeabilität führt bei vermehrtem Albumin zu einer Reduktion des Plasmavolumens und gleichzeitig zu einer Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit von Haut und Muskulatur.

2) den Kohlenhydratstoffwechsel:

Die Verminderung des Gesamtenergiebedarfs und die bei Hypothyreose aufgrund eingeschränkter Darm- und Magenmotilität verminderte Glukoseutilisation erklären neben dem unverändert erscheinenden Glykogenbestand von Leber und Muskulatur die nur gering ausgeprägten Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Der verringerte Insulinbedarf bei reduzierter Nahrungsaufnahme und verzögertem Insulinabbau schließt allerdings ketoacidotische Komplikationen bei der Hypothyreose nicht aus.

3) den Fettstoffwechsel:

Sowohl die Synthese der Fettsäuren als auch ihr Abbau sind vermindert, die Konzentration der freien Fettsäuren ist zumeist erniedrigt. Die Hypertriglyceridämie resultiert bei unveränderter hepatischer Triglyceridproduktion allein durch eine deutlich herabgesetzte Elimination der endogenen und exogenen Triglyceride aufgrund der verminderten Synthese der hierfür verantwortlichen Lipoproteinlipase. Die Cholesterinsynthese in der Leber

ist zwar vermindert; die Erhöhung des Plasmacholesterins beruht auf der gegenüber der verminderten Syntheserate wesentlich stärker herabgesetzten Elimination.

Zur Klinik der Hypothyreose

a) Subjektive Beschwerden:

Die subjektiven Beschwerden sind in ihrer Ausprägung von Dauer und Schwere des Krankheitsbildes abhängig.

- Geistige Lethargie:
Patienten mit leichter Hypothyreose klagen vermehrt über nachlassende geistige Regsamkeit, über andauernde Müdigkeit, Interesselosigkeit und Vergeßlichkeit, vor allem aber über einsetzende Depressionen. Mitunter fallen die genannten Symptome nicht den betroffenen Patienten, sondern Außenstehenden zuerst auf.

- Körperliche Lethargie:
Häufig klagen die Patienten auch über Kälteintoleranz, eine Tendenz zur Gewichtszunahme und zur chronischen Obstipation.

b) Objektive Befunde:

Von der Psyche her fällt eine Verlangsamung und Antriebsarmut besonders auf. In schweren Erkrankungsfällen kann eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu Psychosen mit Halluzinationen notwendig werden; im Extremfall ist eine suizidale Gefährdung des Patienten nicht ausgeschlossen.
Bei den körperlichen Befunden imponiert die kühle und trockene Haut, die auch rauh und ödematös erscheinen kann. Die Talg- und Schweißdrüsensekretion ist vermindert. Beim Vollbild der Hypothyreose, dem Myxödem, ist die Konsistenz der Haut und des Subkutangewebes durch Einlagerung von Mukopolysacchariden pastös und teigig muzinös verändert. Das bisweilen gelbliche Hautkolorit resultiert aus einer Hyperkarotinämie, die durch die verringerte schilddrüsen-

hormonabhängige Umwandlung des Karotins in Vitamin A in der Leber bedingt ist. An den Handtellern und Fußsohlen kann auch eine perifollikuläre Hyperkeratose und Rhagadenbildung auftreten.
Eine auffallende Blässe kann einerseits aufgrund der häufig gleichzeitig vorliegenden Anämie (z.B. eine perniziöse Anämie aufgrund des Vitamin B_{12}-Mangels infolge einer nicht selten mit der Hashimoto-Thyreoiditis vergesellschafteten atrophischen Gastritis) bestehen, andererseits kann sie durch eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz im Sinne eines "weißen Addison" bedingt sein. Eine sich infolge der Kreislaufdepression einstellende Akrozyanose kann zu trophisch bedingten Nagelwachstumsstörungen führen. Die Haare erscheinen dünn, brüchig und spröde und gehen verstärkt verloren (z.B. Ausfall der lateralen Augenbrauen = St. Anns-Zeichen).
Stets können besonders morgens bei den Patienten periorbitale Schwellungen beobachtet werden, die durch das interstitielle Lymphödem bei mangelhafter Lymphdrainage (PARVING et al., 1979) - verstärkt durch die statischen Verhältnisse bei Bettruhe - hervorgerufen werden. Außerdem kann sich bei den Patienten eine mimische Starre des Gesichtsausdrucks zeigen.
Die klinischen Zeichen von Seiten des Herz-Kreislauf-Systems sind bei leichten Hypothyreosen nur wenig deutlich. Die Bradykardie kann fehlen, eine Tachykardie besteht nie. Auch der Blutdruck ist nicht hinreichend aussagekräftig; so kann in Abhängigkeit von Alter und Ausmaß einer schon bestehenden Arteriosklerose eine Hypertonie anstelle der erwarteten Hypotonie beobachtet werden. Bei schweren Formen mit ausgeprägtem Myxödem kann eine Kardiomegalie mit Perikarderguß in Erscheinung treten.
Die Muskulatur des Patienten kann im Sinne der hypothyreoten Myopathie, bei der Muskelkrämpfe, Schwäche und

eine Pseudomyotonie objektiviert werden können, pseudohypertroph verändert sein. Die Pseudohypertrophie der Muskulatur erklärt sich durch das bestehende muskuläre interstitielle Myxödem. Bei Befall der Zungen- und Kehlkopfmuskulatur fällt die schwerfällige, kloßige und rauhe Sprache auf.

MERTZ (1980) grenzt von der hypothyreoten Myopathie und anderen eindeutig dem rheumatischen Formenkreis zuzuordnenden Erkrankungen das "hypothyreote rheumatische Syndrom im engeren Sinne" ab: die Patienten klagen über rheumatoide Beschwerden wie z.B. Steifheit, Myalgien, rheumatoide Schmerzen im Ischiadikus-Bereich. Selten kann auch ein Karpaltunnelsyndrom durch die den Nervus medianus komprimierende myxödematöse Infiltration des umgebenden Gewebes resultieren.

Labormäßig können in diesem Zusammenhang bei der Hypothyreose die Werte für die Kreatin-Phosphokinase (CK), Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) deutlich erhöht sein, was zur Ausschlußdiagnose eines Myokardinfarktes zwingen kann. Hierbei erlaubt die Bestimmung der CK-Isoenzyme CK-MB (Herzmuskeltyp) und CK-MM (Skelettmuskeltyp) eine differentialdiagnostische Klärung (LENGFELDER und KIHM, 1981).

An den Extremitäten können auch Gelenkschwellungen mit Ergußbildungen, Bursitiden und Arthritiden auftreten. Neurologisch können bei den Patienten Parästhesien, Schwindel, Ataxien, Intentionstremor, verlangsamte und verlängerte Muskeleigenreflexe in Erscheinung treten. Ferner sind vereinzelt an den unteren Extremitäten auftretende Polyneuropathien beschrieben (MEIER und BISCHOFF, 1977).

Bei 80 % der Patienten mit primärer Hypothyreose können auch Geruchs- und Geschmacksstörungen objektiviert werden, die zusätzlich neben der körperlichen Lethargie die verminderte Nahrungsaufnahme bei einem Teil der Erkrankten erklären können (McCONNELL et al., 1975).

Im Rahmen begleitender endokriner Veränderungen kann es aufgrund des Ausbleibens der zyklischen LH (luteinisierendes Hormon)- und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon)-Spitzen bei der Frau zu anovulatorischen Zyklen, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe und Oligospermie, bei beiden Geschlechtern zu einer Libidoverminderung kommen (HEHRMANN, 1980).

Im Elektrokardiogramm (EKG) können abhängig von der Ausprägung der Hypothyreose folgende Veränderungen auftreten:

- Niedervoltage
- Bradykardie
- Rechtsverspätung in aVR
- Verlängerung von PQ-Dauer, QRS-Breite und QT-Dauer
- Abflachen bis Fehlen der T-Welle bzw. T-Negativierung.

Die Differentialdiagnose eines Hypothyreose-EKG zu Innenschichtalterationen durch eine koronare Herzerkrankung oder zur Perikarditis kann häufig nur durch Vergleich mit einem EKG vor Beginn der Erkrankung entschieden werden.

Im Abdomen kann ein unter Umständen cholesterinhaltiger Aszites zur Ausbildung kommen; eine durch Hypotonie und Hypomotilität des Kolons bedingte schwere Obstipation kann zum klinischen Bild des paralytischen Ileus führen (HOHL und NIXON, 1965).

Oligosymptomatische Hypothyreose (Altershypothyreose)

Häufig wird bei älteren hypothyreoten Patienten die Grundkrankheit nicht frühzeitig erkannt, weil nicht alle Symptome voll ausgebildet sind. So kann sich hinter

- normochromen, seltener hypo- oder hyperchromen "therapieresistenten" Anämien
- polyneuritischen Symptomen
- einer sonst nicht erklärbaren Schwerhörigkeit
- einem Psychosyndrom oder
- senilen zerebralen Abbauerscheinungen

eine oligosymptomatische Form der Hypothyreose verbergen. Eine 1975 in England durchgeführte Untersuchung zeigte, daß bei fast 3 % der älteren Klinikpatienten eine Hypothyreose nachzuweisen war (BAHEMUKA und HODKINSON, 1975). Bei einer durch diese Untersuchung angeregten Pilotstudie der Sektion "Schilddrüse" der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie fand sich bei 1 % von 2579 untersuchten älteren Mitbürgern jenseits des 65. Lebensjahres eine manifeste Hypothyreose; latente Hypothyreosen hingegen fanden sich bei 3,8 % der Untersuchten (HERRMANN et al., 1981).

Zur Laboratoriumsdiagnostik der Hypothyreose

Unspezifische Methoden

Die Grundumsatzbestimmung und die Bestimmung des Serumcholesterins sind unspezifische und unzuverlässige Parameter in der Diagnostik der Hypothyreose, sie seien hier vor allem aus historischen Gründen aufgeführt. Exogene Faktoren wie z.B. unruhige Atmung, eine Anorexia nervosa oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz können die Bestimmung des Grundumsatzes stören; Lebererkrankungen, Nephrosen, ein bestehender Diabetes mellitus oder eine essentielle Hypercholesterinämie beeinflussen den Serumcholesterinspiegel, so daß dieser Parameter lediglich für die Beurteilung des Therapieeffektes unter Schilddrüsenhormon-Substitution im Vergleich zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn brauchbar erscheint (FREYSCHMIDT, 1981).
Die Messung der Achillessehnenreflexzeit ist ebenfalls nur neben anderen spezifischen Parametern zur Diagnose der Hypothyreose geeignet. Ihre Messung kann durch bestehende Neuritiden und Elektrolytstörungen beeinflußt sein, ferner besteht eine geschlechts- und altersmäßige Abhängigkeit der Achillessehnenreflexzeit neben großer individuell bedingter Streubreite. Die Achillessehnenreflexzeit ist nur bedingt zur Therapiekontrolle geeignet, weil sie den klinischen Befunden und den Laborparametern meist über Wochen "nachhinkt" (FREYSCHMIDT, 1981).

Spezifische Methoden

1.a) Bestimmung des Gesamt-Thyroxin (T_4) im Serum:

Die Bestimmung des Gesamt-T_4 ist der am häufigsten durchgeführte in-vitro-Schilddrüsenfunktionstest. Methoden zur Bestimmung des Gesamt-T_4 sind die kompetitive Protein-Ana-

lyse (CPBA-Methode), der Radioimmunoassay (RIA) und der Enzymimmunoassay (EIA) - zum einen in der Form des ELISA (Enzyme linked immuno sorbent assay), zum anderen in der Form des EMIT (Enzyme multiplayed immunoassay technique). Das CPBA-Verfahren ist das älteste und wesentlich umständlicher und zeitintensiver als der Radio- oder die Enzymimmunoassais.
Radio- und Enzymimmunoassay sind bezüglich Präzision und Validität als gleichrangig zu bewerten. Der Vorteil der enzymimmunologischen T_4-Bestimmung liegt in der radioaktivfreien Aufarbeitung des Serums, der Nachteil beim Enzymimmunoassay ist die größere Rate an unspezifischen Störungsmöglichkeiten.
Unter den Störmöglichkeiten der T_4-Bestimmung haben die Konzentrationsänderungen des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) die weitaus größte Bedeutung; derartige Veränderungen bedingen eine gleichsinnige Änderung des proteingebundenen Thyroxin-Anteils und können somit "falsch" hohe oder "falsch" niedrige T_4-Bestimmungen verursachen. Der TBG-Spiegel kann durch TBG-Verluste oder verminderte TBG-Synthese bei Methyltestosterongabe, bei dekompensierter Leberzirrhose, bei schweren konsumierenden Erkrankungen sowie bei genetischem TBG-Mangel erniedrigt sein. Hingegen führen hochdosierte Gaben von Phenylbutazon, Diphenylhydantoin, Salizylaten, Heparin und andere Medikamente aufgrund der Verdrängung des T_4 aus der TBG-Bindung zu einem erniedrigten Gesamt-Thyroxin ohne klinische Hypothyreose-Symptomatik. Unter der Medikation von Östrogenen ist die Gesamtkonzentration an T_4 erhöht, so daß ein solches Ergebnis als Ausdruck einer Hypothyreose fehlgedeutet werden kann.
Eine Korrekturmaßnahme für extrathyreoidal bedingte Konzentrationsänderungen des TBG stellt die Bestimmung des sogenannten freien Thyroxin-Index als Äquivalent für den freien Hormonanteil dar (siehe unter 2.).

1.b) Bestimmung von Trijodthyronin (T_3) im Serum:

Trijodthyronin kann wie Thyroxin radioimmunologisch und in neuerer Zeit auch mittels Enzymimmunoassay nach dem ELISA-Prinzip bestimmt werden. Die im Vergleich zum T_4 wesentlich geringeren T_3-Konzentrationen im Blut können durch die prinzipiell gleichen Fehlerquellen wie bei den T_4-Bestimmungen erheblich stärker beeinflußt werden. Zusätzlich zu den Möglichkeiten der Fehldeutung wie bei der T_4-Bestimmung ist eine verminderte Konversion von T_4 zu T_3 bei schweren Allgemeinerkrankungen, nach Operationen, bei Leberschäden, bei Nierenerkrankungen, im Hungerzustand und unter verschiedensten Medikamenten zu berücksichtigen.

2. Bestimmung von freiem Thyroxin (FT_4) im Serum:

Die Wirkung der Schilddrüsenhormone in der Körperperipherie beruht auf dem Anteil an proteingebundenen, d.h. freien Schilddrüsenhormonen. Das freie Thyroxin im Serum macht normalerweise nur o,1 % des Gesamt-Thyroxins aus, während 99,9 % reversibel an Transportproteine des Serums gebunden sind. Seit einigen Jahren kann das FT_4 mit allerdings erheblichem Arbeitsaufwand direkt gemessen werden. Methodisch handelt es sich dabei z.B. um Filtrationsverfahren mit Hilfe von radioaktiv markiertem ^{125}J-T_4 und Messung der Radioaktivität nach Dialyse durch eine semipermeable Membran.
Das freie Thyroxin kann auch als freier Thyroxin-Index z.B. durch Multiplikation der Ergebnisse der Gesamt-T_4-Bestimmung und der Bestimmung des T_3-in-vitro-Testes (siehe unter 3.) errechnet werden. Der Index spiegelt mit hoher Treffsicherheit gerade bei Konzentrationsänderungen der schilddrüsenhormonbindenden Proteine (z.B. TBG) die tatsächliche aktuelle Schilddrüsenfunktion wider. Ein weiteres indirektes Verfahren zur Ermittlung des freien Thyroxin-Anteils stellt die Bestimmung des sogenannten T_4/TBG-Quotienten mit einer gegenüber dem FT_4-Index besseren Trennschärfe in den Grenzbereichen dar.

3. Bestimmung der Bindungskapazität für Schilddrüsenhormon:
Trijodthyronin-in-vitro-Test (Hamolsky-Test bzw. T_3U-Test) und ETR-Test (Effektive Thyroxin-Ratio):

Der T_3-in-vitro-Test ist das älteste und einfachste Verfahren zur Bestimmung der Proteinbindungskapazität für Schilddrüsenhormon. Radioaktiv markiertes Trijodthyronin wird einer gewissen Serummenge zugesetzt und dann getrennt der proteingebundene und ungebundene Anteil an radioaktivem Trijodthyronin bestimmt: die Relation der beiden T_3-Fraktionen spiegelt die Bindungskapazität in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion wider. Die Bindungskapazität kann durch zahlreiche extrathyreoidale Ursachen wie z.B. Dysproteinämien, bestehende Gravidität oder Einnahme von Antikonzeptiva beeinflußt werden.
Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der Proteinbindung von Schilddrüsenhormon stellt der ETR-Test dar, bei dem neben dem proteingebundenen Thyroxin die Bindungskapazität des Proteins bestimmt und mittels eines Faktors in Relation gesetzt wird. Der ETR-Test bietet somit die Möglichkeit, die "echte Thyroxinbindung" und damit indirekt den freien Thyroxin-Anteil zu ermitteln.

4. Bestimmung von Protein-gebundenem Jod (PBI):

Thyroxin und Trijodthyronin wurden fast 5o Jahre lang als proteingebundenes Jod bestimmt, bis zu Beginn der 7oiger Jahre war die Bestimmung des PBI der einzige direkte Parameter für die Schilddrüsenhormonkonzentration im Plasma. Zur Erfassung des Hormonjods muß die entsprechende Fraktion des Totaljods vor der chemischen Analyse mittels Fällung oder Absorption isoliert werden. Die Nachteile der für diese Bestimmung angewandten chemischen Mikromethode liegen in der Beeinflussung durch exogen zugeführte Jodhaltige Substanzen (Medikamente und Röntgenkontrastmittel).

Auch Dysproteinämien, eine bestehende Gravidität und die Einnahme von Antikonzeptiva können den PBI-Wert störend beeinflussen. Außerdem erlaubt die PBI-Bestimmung im allgemeinen keine Trennung in die verschiedenen Jodthyronine, insbesondere nicht in die beiden Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin.

5. Der TRH-Test:

Die Messung des thyreotropen Hormons TSH im Serum vor und nach Applikation des synthetischen hypothalamischen Releasing-Hormons - der sogenannte TRH-Test - hat sich in den letzten zehn Jahren zum wichtigsten Schilddrüsentest entwickelt, da er die Koordination Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse und Schilddrüsenhormon-Konzentration überprüft und damit über den Regelkreis die Schilddrüsenfunktion widerspiegelt.
Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) ist ein Tripeptid, das 1968 isoliert und synthetisiert wurde. Nach Applikation dieser synthetisch herstellbaren Substanz kommt es dosisabhängig zu einer TSH-Sekretion, wobei TRH eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten hat. Bei der am häufigsten applizierten Dosis von 2oo µg TRH i.v. ergibt sich eine submaximale Stimulierung der hypophysären TSH-Sekretion.
Der TRH-Test wird meist so durchgeführt, daß nach einer 1. TSH-Kontrollblutprobe TRH i.v. injiziert und eine halbe Stunde später die zweite Blutprobe entnommen wird. Nach Übereinkunft ist für einen normalen positiven TRH-Test ein Delta-TSH von mindestens 2,o µU/ml zu fordern; der Anstieg des TSH sollte nicht über 18 µU/ml hinausgehen. Der Mittelwert der TSH-Antwort nach 2oo µg TRH liegt bei einem Delta-TSH von etwa 1o µU/ml.

Pathophysiologische Aussagemöglichkeiten des TRH-Testes

a) Negativer TRH-Test:

Die hypophysäre TSH-Sekretion wird über die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 im Serum durch negatives Feedback reguliert. Die Erhöhung der freien Konzentrationen von T_3 und T_4 im Serum bei Hyperthyreose oder nach Hormonsubstitution führt zur Suppression der TSH-Sekretion, die auch durch exogen appliziertes TRH nicht mehr stimulierbar ist: der TRH-Test fällt negativ aus. Ein negativer TRH-Test bei normalen oder erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln entspricht einer autonomen Schilddrüsenfunktion: jede Jodapplikation kann hier zu einer Exazerbation bis zur thyreotoxischen Krise führen. Ein negativer TRH-Test bei erniedrigten T_3- und T_4-Werten entspricht einer sekundären Hypothyreose.

b) Grenzwertig negativer TRH-Test:

In der Praxis können Probleme bei der Unterscheidung schilddrüsengesunder Individuen, die im TRH-Test nur eine niedrige Antwort zeigen (low-responders), von Patienten mit Schilddrüsenfehlfunktionen auftreten. Unter Berücksichtigung der Klinik sind mittels weiterer Funktionstests bzw. Wiederholung des TRH-Tests mit erhöhter TRH-Dosis (z.B. 40 mg oral) auch hier meist eindeutige diagnostische Aussagen möglich. In diesem Zusammenhang sei besonders darauf hingewiesen, daß zur Erzielung eines aussagefähigen TRH-Tests nach durchgeführter Substitutionstherapie zuvor ein hormonfreies Intervall von mindestens vier Wochen eingehalten werden muß, damit die Erhöhung der Hypophyse nach hormoneller Suppression gewährleistet ist.

c) Überschießender TRH-Test (TRH-Test bei Hypothyreose):

Bei überschießendem Anstieg des TSH nach TRH-Gabe kann das

basale TSH noch völlig normal oder aber schon erhöht sein, wobei der überschießende TRH-Test heute als sensitivster Nachweis einer primären Hypothyreose anzusehen ist: ein Delta-TSH über 2o bis 25 µU/ml belegt diese Krankheit. Zum Nachweis einer primären Hypothyreose kann die Messung des basalen TSH-Spiegels ausreichend sein. Die Konstellation eines überschießenden TRH-Testes mit einem normalen TSH-Basalwert bei bestehendem Schilddrüsenhormonmangel führt zur Diagnose einer latenten Hypothyreose; bei alten Patienten und gleichzeitig hohem Schilddrüsen-Autoantikörpertiter muß differentialdiagnostisch an eine Autoimmunthyreoiditis gedacht werden. Die Therapiekontrolle der primären Hypothyreose kann anhand des basalen TSH-Spiegels unter Schilddrüsenhormonmedikation erfolgen.

Extrathyreoidale Beeinflussung des TRH-Testes

Extrathyreoidale Faktoren wie schwere Erkrankungen im hohen Alter, psychiatrische Krankheiten, Urämie, Fastenkuren oder der Morbus Cushing können einen hemmenden Einfluß auf den TRH-Test ausüben. Bedeutungsvoll ist dies besonders beim low-responder mit niedrigem TSH-Anstieg, so daß im TRH-Test ein grenzwertiger oder ungenügender TSH-Anstieg resultieren kann, ohne daß eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Bei der Beeinflussung des TRH-Testes durch Pharmaka ist zu berücksichtigen, daß dopaminerge Stimulation in der Regel die TSH-Freisetzung hemmt (z.B. L-Dopa, Dopamin, Lisurid, Apomorphin), während Dopamin-Antagonisten die TSH-Freisetzung steigern (z.B. Chlorpromazin, Haloperidol, Metoclopramid). Einen ebenfalls inhibitorischen Effekt haben Azetylsalizylsäure, Kortikoide, D-Thyroxin und der Serotonin-Antagonist Cyproheptadin (Zusammenstellung bei WENZEL, 198o).

6. Der Radiojod-Zwei-Phasen-Test ("Radiojodtest"):

Der Radiojodtest stand früher vor Einführung des TRH-Testes bei der Funktionsdiagnostik der Hypothyreose im Vordergrund. Das ^{131}J-Zweiphasenstudium erlaubt die hebung kinetischer Daten über Jodaufnahme (Jodid-Phase) und Jodumsatz der Schilddrüse (Hormonphase). Die thyreoidale ^{131}J-Aufnahme liegt per definitionem bei der Hypothyreose nach 24 bzw. 48 Stunden unter 1o % der applizierten Radiojod-Dosis. Das gleichzeitig angefertigte Schilddrüsenszintigramm kann Aufschluß über das lokale Ausmaß einer möglichen Schilddrüsenschädigung geben oder auf eine Ektopie der Schilddrüse, z.B. auf eine Zungengrundschilddrüse, hinweisen.
Der Radiojodtest ist zur Diagnosesicherung einer Hypothyreose ungeeignet, da eine verminderte Jodaufnahme der Schilddrüse auch durch Jodexposition oder eine Thyreoiditis bedingt sein kann. Der Radiojodtest kann jedoch bei Jodfehlverwertungen wegen der hierbei gesteigerten Jodaufnahme mit raschem intrathyreoidalen Jodumsatz auf die Ätiologie der Hypothyreose hinweisen (HEHRMANN, 198o).

Fragestellung

Die vorliegende retrospektive Studie soll anhand der Daten von 394 hypothyreoten Patienten unterschiedlicher Ätiologie aus der Schilddrüsenambulanz der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf einen Beitrag zur Beantwortung folgender Fragen, die im Rahmen der Diagnose und Therapie von Hypothyreosen wesentlich erscheinen, leisten:

1) Welche "Leit-Beschwerden" und "Leit-Symptome" weisen in besonderem Maße auf eine bestehende Hypothyreose hin?

2) Welche laborchemischen Parameter weisen besonders auf die Diagnose hin?

3) Welche klinischen Befunde und welche laborchemischen Parameter sind für die Steuerung der Substitutionstherapie wichtig?

4) Welche Substitutionsdosen sind zur Erzielung einer euthyreoten Stoffwechsellage individuell erforderlich?

5) Ergeben sich bei der Substitutionstherapie von Hypothyreosen unterschiedliche Dosierungen aufgrund
   a) der Ätiologie der Hypothyreose,
   b) des Körpergewichtes oder
   c) anderer meßbarer Parameter?

Ergebnisse

1) Auswahl der Patienten:

Die nach Diagnosen geordnete Patientenkartei der Schilddrüsenambulanz der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf wurde auf die Diagnose "Hypothyreose" hin gesichtet.
Die Kartei erfaßte insgesamt 691 Patienten mit der Diagnose "Hypothyreose" im Zeitraum von etwa zwanzig Jahren, d.h. etwa zwischen 196o und 198o.
Zu berücksichtigen ist hierbei, daß sich in den letzten zwanzig Jahren die labortechnischen Möglichkeiten der Diagnosestellung "Hypothyreose" erheblich verändert haben. Außerdem wandelte sich die Zuweisungspraxis bei den Schilddrüsenpatienten: in den 6oer Jahren konnten die Patienten von sich aus die Ambulanz frequentieren, in den 7oer Jahren nur noch auf entsprechende Zuweisung.
Bei 394 dieser 691 Patienten fanden sich hinreichende Daten, um die Fragestellungen zu bearbeiten.

2) Differentialdiagnostische Aufteilung der Patienten:

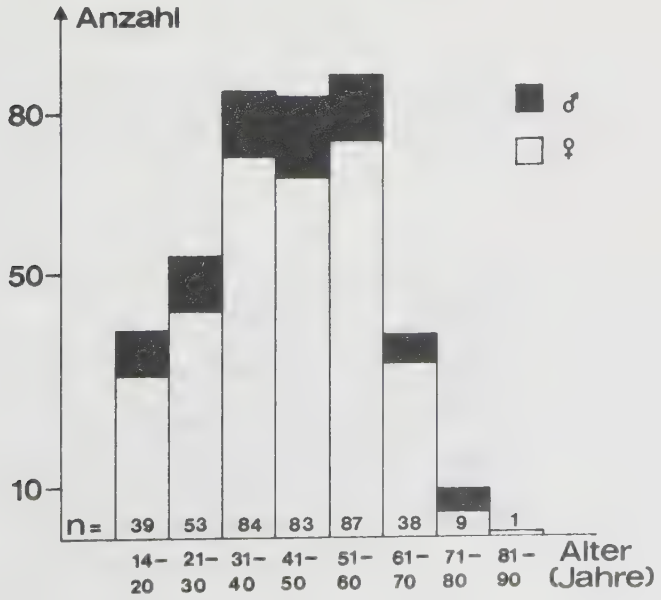
In Anlehnung an die Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (KLEIN et al., 1973) wurden die 394 hypothyreoten Patienten folgenden ätiologischen Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Hypothyreose bei Schilddrüsenaplasie/-dystopie
  n = 26 Patienten
- Gruppe 2: Hypothyreose bei Jodfehlverwertung
  n = 7 Patienten
- Gruppe 3: primäre "idiopathische" Hypothyreose
  n = 258 Patienten
  Anmerkung: In dieser Gruppe wurden alle hypothyreoten Patienten, die nicht den anderen Gruppen zuzuordnen waren, zusammengefaßt.
- Gruppe 4: entzündlich bedingte Hypothyreose
  n = 24 Patienten
- Gruppe 5: postoperative Hypothyreose
  n = 39 Patienten
- Gruppe 6: nach Strahlenbehandlung entstandene Hypothyreose
  n = 8 Patienten
  Anmerkung: Die geringe Anzahl der Patienten mit postoperativer und strahleninduzierter Hypothyreose erklärt sich dadurch, daß eine Vielzahl dieser Patienten unter ihrer primären Diagnose (z.B. Hyperthyreose, autonomes Adenom, Struma u.a.) verblieben sind und deshalb hier nicht berücksichtigt werden konnten.
- Gruppe 7: medikamentös induzierte Hypothyreose
  n = 3 Patienten
- Gruppe 8: sekundäre Hypothyreose
  n = 29 Patienten

3) Alters- und Geschlechtsverteilung der 394 hypothyreoten Patienten:

Alle Ergebnisse beruhen auf den Daten der Patienten nach vollendetem 14. Lebensjahr. Die Patienteneinteilung erfolgte in Dezennien und nach Geschlecht getrennt; eine Übersicht vermittelt Abbildung 1.
Es fanden sich 328 hypothyreote Frauen und 66 hypothyreote Männer; dies entspricht einem Verhältnis Frauen : Männer von 5 : 1. Bei den insgesamt in der Kartei erfaßten 691 Patienten ergibt sich bei 561 hypothyreoten Frauen und 13o hypothyreoten Männern ein Verhältnis Frauen : Männer von 4,3 : 1.

Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung bei 394 hypothyreoten Patienten

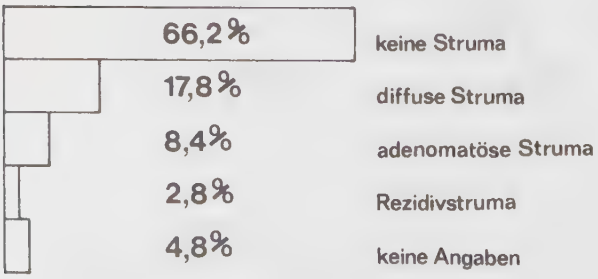


4) Lokalbefund bei Diagnosestellung

Der Lokalbefund im Halsbereich wurde eingeteilt in
- nicht palpable Struma
- diffuse Struma
- adenomatöse Struma
- Rezidivstruma
- Zustand nach Schilddrüsenoperation ohne Struma.

Dabei ergab sich, daß 261 Patienten bzw. 66,2 % der erfaßten 394 Patienten (≙ 1oo %) keine Struma aufwiesen; hiervon waren 29 Patienten an der Schilddrüse operiert worden. Bei 7o Patienten (17,8 %) war eine diffuse Struma und bei 33 Patienten (8,4 %) eine adenomatöse Struma zu tasten. Bei 11 Patienten (2,8 %) lag eine Rezidivstruma nach durchgeführter Schilddrüsenoperation vor. Bei 19 Patienten (4,8 %) fanden sich keine Angaben zum Lokalbefund. Eine Übersicht zum Lokalbefund bei Diagnosestellung der Hypothyreose vermittelt Abbildung 2.

Abb. 2: Art und Häufigkeit des Lokalbefundes bei Diagnosestellung bei 394 hypothyreoten Patienten (≙ 1oo %)



Die folgenden Ergebnisse berücksichtigen verschiedene Zeitpunkte:

- D: Parameter bei Diagnosestellung
- K1: Kontrollparameter bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn
- K2: Kontrollparameter bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn
- K3: Kontrollparameter bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn
- K4: Kontrollparameter mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn

Als Kontrollparameter wurden die Hautqualität, die Stimmqualität, die psychische Verfassung, das Körpergewicht und das Puls- und Blutdruckverhalten ausgewählt, weil diese Parameter in der zugrundeliegenden Kartei am häufigsten dokumentiert waren.

5) Hautqualitäten als Parameter vor und unter Therapie:

Die Hautbeschaffenheit wurde unter Berücksichtigung von Mehrfachnennungen folgenden Qualitäten zugeordnet:
- trocken
- kühl
- ödematös
- rauh
- ohne pathologischen Befund.

Bei Diagnosestellung (n = 394 Patienten $\hat{=}$ 1oo %) war die Haut bei 271 Patienten (68,8 %) trocken, bei 141 Patienten (35,8 %) kühl, bei 27 (6,9 %) ödematös, bei 74 (18,8 %) rauh, bei 48 Patienten (12,2 %) war die Haut unauffällig; bei 28 Patienten (7,1 %) fanden sich hierzu keine Angaben.

Insgesamt hatten 318 Patienten (8o,7 %) pathologische Hautqualitäten, 76 Patienten (19,3 %) hatten einen unauffälligen Hautbefund.
Bei einer Kontrolle bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn (n = 3o1 Patienten $\hat{=}$ 1oo %) fand sich folgende Verteilung der Hautqualitäten:
- trocken: 1o2 Patienten (33,9 %)
- kühl: 45 Patienten (15,o %)
- ödematös: 11 Patienten (3,7 %)
- rauh: 23 Patienten (7,6 %)
- ohne pathologischen Befund: 7o Patienten (23,3 %)
- ohne Angaben: 1o2 Patienten (33,9 %).

Insgesamt hatten 129 Patienten (42,9 %) pathologische Hautqualitäten, 172 Patienten (57,1 %) hatten einen unauffälligen Hautbefund.
Bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn (n = 2o8 Patienten $\hat{=}$ 1oo %) waren die Hautqualitäten wie folgt verteilt:
- trocken: 52 Patienten (25,o %)
- kühl: 3o Patienten (14,4 %)
- ödematös: 4 Patienten (1,9 %)
- rauh: 11 Patienten (5,3 %)
- ohne pathologischen Befund: 69 Patienten (33,2 %)
- ohne Angaben: 62 Patienten (29,8 %).

Insgesamt hatten 77 Patienten (37,o %) pathologische Hautqualitäten, 131 Patienten (63,o %) hatten einen unauffälligen Hautbefund. Bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn (n = 2o6 Patienten $\hat{=}$ 1oo %) waren die Hautqualitäten folgendermaßen verteilt:
- trocken: 56 Patienten (27,2 %)
- kühl: 34 Patienten (16,5 %)
- ödematös: 3 Patienten (1,5 %)
- rauh: 1o Patienten (4,9 %)
- ohne pathologischen Befund: 52 Patienten (25,2 %)
- ohne Angaben: 75 Patienten (36,4 %).

Insgesamt hatten 79 Patienten (38,3 %) pathologische Hautqualitäten, 127 Patienten (61,7 %) hatten einen unauffälligen Hautbefund.

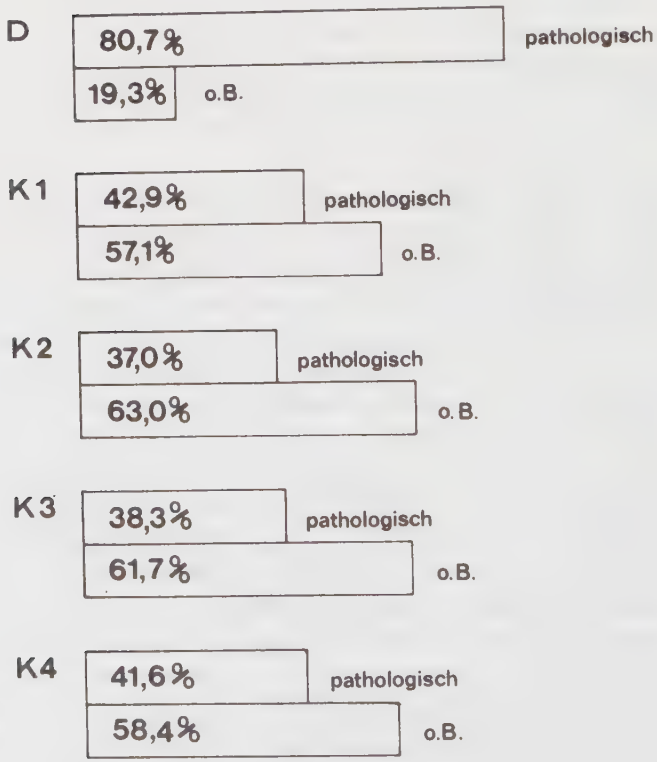
Schließlich ergab sich bei der Kontrolle, die mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn erfolgte (n = 231 Patienten ≙ 1oo %), folgende Verteilung der Hautqualitäten:

- trocken: 71 Patienten (3o,7 %)
- kühl: 31 Patienten (13,4 %)
- ödematös: 8 Patienten (3,5 %)
- rauh: 22 Patienten (9,5 %)
- ohne pathologischen Befund: 72 Patienten (31,2 %)
- ohne Angaben: 63 Patienten (27,3 %).

Insgesamt hatten 96 Patienten (41,6 %) pathologische Hautqualitäten, 135 Patienten (58,4 %) hatten einen unauffälligen Hautbefund.

Gegenüber den Ergebnissen bei Diagnosestellung vermindert sich bis sechs Monate nach Therapiebeginn der Anteil der Patienten mit pathologischen Hautqualitäten um 37,8 % auf 42,9 %, dagegen steigert sich der Anteil der in diesem Punkt unauffälligen Patienten um 37,8 % auf 57,1 %. Dieser Trend setzt sich auch bei der Kontrolle bis ein Jahr nach Therapiebeginn fort: der Anteil der Patienten mit pathologischen Hautqualitäten vermindert sich nochmals um 5,9 % auf 37,o %. Dagegen stagniert der Trend bei der Kontrolle zum Zeitpunkt bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn, der Anteil der Patienten mit pathologischen Hautqualitäten liegt sogar um 1,3 % höher. Das Ergebnis bei Kontrolle mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn fällt noch etwas schlechter aus als zum Zeitpunkt bis maximal zwei Jahre nach Diagnosestellung: der Anteil der Patienten mit pathologischen Hautbefunden liegt mit 41,6 % um 3,3 % höher. Somit wird ein dem Ergebnis bei Kontrolle bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn vergleichbares Niveau erzielt. Illustriert werden die Ergebnisse in Abbildung 3.

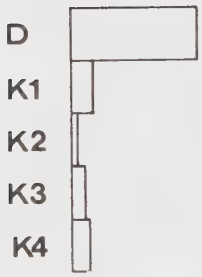
Abb. 3: Übersicht zur prozentualen Verteilung pathologischer und unauffälliger Hautqualitäten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) bei 394 Hypothyreosen (= 1oo %)



6) Stimmveränderungen als Parameter der hypothyreoten Patienten:

Als für eine hypothyreote Stoffwechsellage typische Stimmveränderungen wurden die Qualitäten
- tief, rauh, heiser, krächzend, kloßig, belegt
besonders beachtet.
Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 94 Patienten (23,9 %) der 394 Patienten (≙ 1oo %) typische Stimmveränderungen im Sinne einer Hypothyreose. Bei der Kontrolle bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn hatten noch 16 Patienten (4,1 %) Hypothyreose-typische Stimmveränderungen. Bei der Kontrolle bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn hatten 4 Patienten (1,o %) für eine Hypothyreose typische Stimmveränderungen. Bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn zeigten sich bei 1o Patienten (2,5 %) Hypothyreose-typische Stimmveränderungen. Schließlich hatten bei der Kontrolle, die mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn erfolgte, 13 Patienten (3,3 %) für eine Hypothyreose typische Stimmveränderungen.
Die Zahl der Patienten mit typischen Stimmveränderungen verringert sich bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn um 19,8 % auf 4,1 %, bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn nochmals um 3,1 % auf 1,o %; dagegen erhöht sich die Patientenzahl mit typischen Stimmveränderungen bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn und bei Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt wieder um 1,5 % auf 2,5 % bzw. um 2,3 % auf 3,3 %.
Einen Überblick hierzu vermittelt Abbildung 4.

Abb. 4: Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypothyreose-typischen Stimmveränderungen bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) bei 394 Hypothyreosen (= 100 %)



23,9 %
4,1 %
1,0 %
2,5 %
3,3 %

7) Psychische Veränderungen bei den hypothyreoten Patienten:

Die aufgeführten psychischen Auffälligkeiten der hypothyreoten Patienten wurden willkürlich wie folgt eingeteilt:

I: stimmungslabil, nervös, innere Unruhe

II: verlangsamt, antriebsarm, adynamisch, teilnahmslos, apathisch

S: retardiert, debil, depressiv, deprimiert, schwermütig, ängstlich.

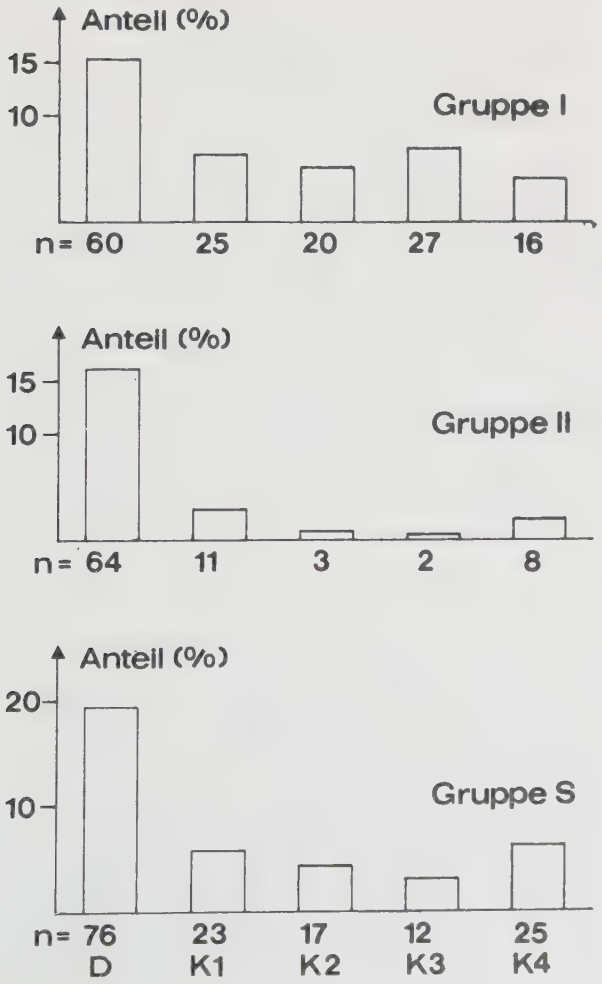
Unter Berücksichtigung dieser Einteilung ergaben sich folgende Zahlen:

- bei Diagnosestellung (n = 152):
  I: 6o P. = 15,2 %; II: 64 P. = 16,2 %; S: 76 P. = 19,3 %
- bei Kontrolle bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn (n = 54):
  I: 25 P. = 6,3 %; II: 11 P. = 2,8 %; S: 3 P. = 5,8 %
- bei Kontrolle bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn (n = 37):
  I: 2o P. = 5,1 %; II: 3 P. = o,8 %; S: 17 P. = 4,3 %
- bei Kontrolle bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn (n = 4o):
  I: 27 P. = 6,9 %; II: 2 P. = o,5 %; S: 12 P. = 3,o %
- bei Kontrolle mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn (n = 47):
  I: 16 P. = 4,1 %; II: 8 P. = 2,o %; S: 25 P. = 6,3 %.

Die Anzahl der Patienten mit psychischen Veränderungen verringert sich bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn in den drei gebildeten Gruppen gegenüber dem Zeitpunkt der Diagnosestellung deutlich um 8,9 % in I, um 13,4 % in II und um 13,5 % in S. Die Patientenzahl mit psychischen Auffälligkeiten nimmt bis ein Jahr nach Therapiebeginn nochmals um 1,2 % in I, um 2,o % in II und um 1,5 % in S ab. Bei der Kontrolle bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn erhöht sich die Patientenzahl in I um 1,8 % auf 6,9 %, verringert sich hingegen in II und S nochmals um o,3 % bzw. um 1,3 %.

Bei der Kontrolle mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn verringert sich die Anzahl der psychisch auffälligen Patienten in I wiederum um 2,8 % auf 4,1 %, dagegen erhöht sie sich in II um 1,5 % auf 2,o % und in S um 3,3 % auf 6,3 % aller Patienten.
Die genannten Ergebnisse sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Abb. 5: Prozentualer Anteil der Patienten mit psychischen Veränderungen der Gruppen I (stimmungslabil, nervös, innere Unruhe), II (verlangsamt, antriebsarm, adynamisch, teilnahmslos, apathisch) und S (retardiert, debil, depressiv, deprimiert, ängstlich) bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) bei 394 Hypothyreosen (≙ 1oo %)



8) Gewichtsverhalten als Parameter der hypothyreoten Patienten:

Auf die bei der Erstuntersuchung ermittelten Angaben zum Körpergewicht (in kg) und zur Körpergröße (in cm) der einzelnen Patienten wurde der Broca-Index angewendet und eine Einteilung nach Normgewicht, Unter- und Übergewicht vorgenommen. Das jeweils ermittelte Übergewicht wurde in Gewichtsklassen zu < 5 kg, < 1o kg, < 15 kg, < 2o kg und > 2o kg eingeteilt.
Dabei ergaben sich folgende Zahlen:
4,1 % (n = 16) der 394 Patienten (≙ 1oo %) waren bei der Diagnosestellung normgewichtig, 39,8 % (n = 157) der Patienten hatten Untergewicht; bei 27 Patienten (6,9 %) fanden sich keine Angaben zum Körpergewicht.
11,9 % (n = 47) der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose ein Übergewicht von bis zu 1o kg, 8,6 % (n = 34) der Patienten hatten ein Übergewicht von bis zu 15 kg, 8,4 % (n = 33) hatten ein Übergewicht von bis zu 2o kg, und 8,1 % (n = 32) hatten bei der Erstuntersuchung ein Übergewicht von mehr als 2o kg.
Insgesamt waren von den 394 Patienten 49,2 % (n = 194) - d.h. fast jeder zweite Patient - bei der Diagnosestellung übergewichtig.

9) Pulsqualitäten und Blutdruck der hypothyreoten Patienten:

Vorbemerkung: Die Berechnungen des Mittelwertes und der Standardabweichung wurden nur bei Patientengruppen mit einer Anzahl n>1o durchgeführt.

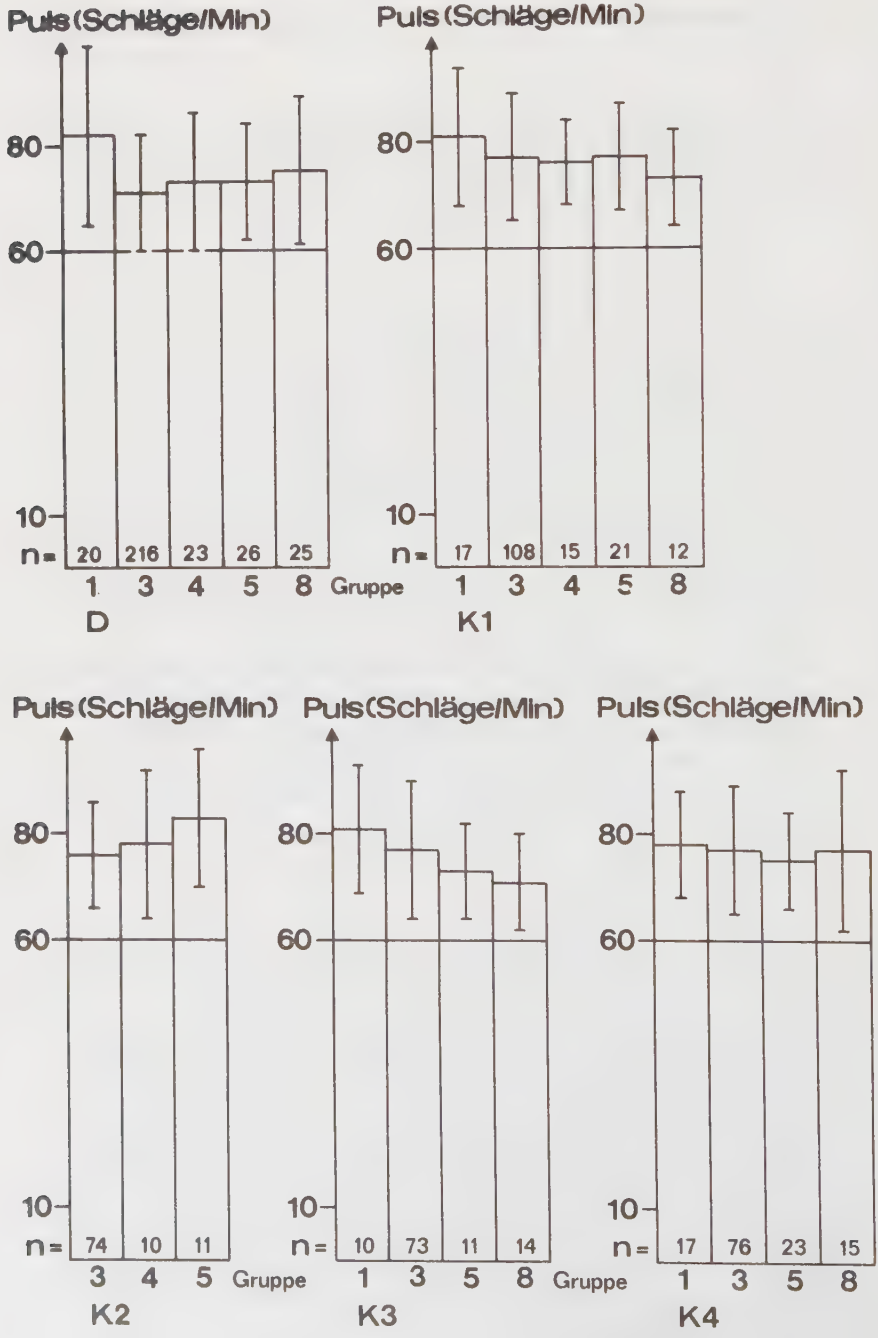
a) Pulsverhalten:

Die mittleren Pulsfrequenzen lagen in den ätiologisch differenzierten Gruppen bei Diagnosestellung bzw. bei den einzelnen Kontrollen zwischen 71 Schläge/Minute und 83 Schläge/Minute. Bei der Diagnose hatten lediglich 13 Patienten eine Pulsfrequenz <6o Schläge/Minute (Bradykardie), be einer Kontrolle innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn hatte nur ein Patient eine Bradykardie, bei den Kontrollen maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn bzw. zu einem späteren Zeitpunkt hatten jeweils nur fünf Patienten eine Bradykardie. In keiner Gruppe und zu keinem Zeitpunkt wurde auch nur annähernd anhand der Mittelwerte ein bradykarder Puls ermittelt oder die Grenze zur Bradykardie unterschritten. In Abbildung 6 sind die Mittelwerte und Standard. weichungen der Pulsfrequenzen der Gruppen 1, 3, 4, 5 und 8 bei Diagnosestellung und Kontrolluntersuchungen dargestellt.

b) Blutdruckverhalten:

In Gruppe 3 betrug der mittlere Blutdruck bei Diagnosestellung 124±22/83±2 mm Hg nach Riva-Rocci bei n = 79 Patienten, maximal sechs Monate nach Therapiebeginn 124±21/81±1o mm Hg (n = 42), maximal ein Jahr nach Therapiebeginn 121±16/8o±7 mm Hg (n = 38), maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn 13o±25/84±11 mm Hg (n = 29) und bei der Kontrolle mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn 13o±25/84±11 mm Hg bei n = 27 Patienten. Weder bei der Diagnose noch bei den Kontrollen unter Therapie wurden also hypotone Blutdruckwerte als Mittelwerte erfaßt.

Abb. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Pulsfrequenzen hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4)



1o) Ergebnisse der schilddrüsenspezifischen Labordiagnostik bei hypothyreoten Patienten:

Vorbemerkung: Wiederum wurden die Berechnungen des Mittelwertes und der Standardabweichung nur bei Patientengruppen mit einer Anzahl n>1o durchgeführt.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse der T_4-Teste bzw. der PBI-Bestimmungen - letztere wurden mittels eines Umrechnungsfaktors von 1,4 in T_4-Werte umgerechnet - sowie der T_3-RIA-Teste.
Außerdem wurden die genannten Laborparameter
a) ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionstherapie
b) unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie und
c) unter Berücksichtigung einer T_4/T_3-Kombinationstherapie
ermittelt.

Zu Punkt a) stellt die Abbildung 7 die Ergebnisse der T_4-Bestimmungen in den Gruppen 1, 3 und 4 bei Diagnosestellung und bei den Kontrollen nach Therapiebeginn dar. Die nachfolgende Übersicht führt ergänzend weitere Einzelergebnisse in den Gruppen 5 und 8 auf (Angaben in µg/dl):

	Gruppe 5	Gruppe 8
D:	4,6±2,1 (n = 33)	4,7±2,9 (n = 27)
K1:	8,6±3,2 (n = 16)	7,o±3,5 (n = 16)
K2:		
K3:		7,8±2,9 (n = 12)
K4:	6,9±4,4 (n = 2o)	7,4±3,5 (n = 19)

Die bei Diagnosestellung gemessenen mittleren Thyroxin-Spiegel (T_4) sind stets erniedrigt (Normbereich: 5 - 14 µg/dl). Die mittleren T_4-Spiegel bei den beiden nächstfol-

genden Kontrollen erreichen unter Therapie ein höheres bzw. im Normbereich gelegenes Niveau. Dagegen erreichen die T_4-Spiegel bei den Kontrollen, die maximal zwei bzw. mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn erfolgten, mit Ausnahme von Gruppe 4 bei K4 nicht mehr das zwischenzeitlich erreichte Niveau.
Die Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Trijodthyronin-Bestimmungen (T_3) in Gruppe 3. In Gruppe 4 betrug der mittlere T_3-Spiegel bei Diagnosestellung (D) 53,5±42,2 ng/dl (n = 15). Die bei Diagnose gemessenen mittleren T_3-Spiegel sind erniedrigt bzw. liegen im unteren Normbereich (Normbereich: 6o - 2oo ng/dl). Die mittleren T_3-Spiegel erreichen bei den nachfolgenden Kontrollen ein deutlich höheres Niveau, der mittlere T_3-Spiegel fällt aber in der letzten Kontrollphase ab.

Zum Punkt b) zeigt die Abbildung 9 die Ergebnisse der T_4-Bestimmungen für die Gruppe 3. Die nachfolgende Übersicht führt ergänzend weitere Einzelergebnisse in den Gruppen 4 und 5 auf (Angaben in µg/dl):

	Gruppe 4	Gruppe 5
D:	3,8±2,9 (n = 15)	5,o±2,o (n = 1o)
K1:	9,5±5,1 (n = 11)	1o,1±2,7 (n = 1o)

Die bei Diagnosestellung gemessenen mittleren T_4-Spiegel sind wieder erniedrigt. Im Gegensatz zur Betrachtung ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionsform erreichen die mittleren T_4-Spiegel bei den folgenden Kontrollen durchgehend jeweils ein höheres Niveau im Normbereich - mit Ausnahme von Gruppe 4 bei K4 ohne Berücksichtigung der Substitutionsform.
Die Ergebnisse der T_3-Bestimmungen in Gruppe 3 stellt Abbildung 1o dar.
Der bei Diagnose gemessene mittlere T_3-Spiegel liegt im unteren Normbereich; er erreicht fast durchgehend bei den folgenden Kontrollen ein höheres Niveau, fällt aber in der letzten Kontrollperiode ab.

Zu Punkt c) zeigt die Abbildung 11 die Ergebnisse der T_4-Bestimmungen für die Gruppe 3. In Gruppe 8 betrug der mittlere T_4-Spiegel bei Diagnosestellung (D) $4,7 \pm 1,7$ µg/dl (n = 12), bei der Kontrolle mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn $6,0 \pm 2,6$ µg/dl (n = 10). Die bei Diagnosestellung gemessenen mittleren T_4-Spiegel sind wieder deutlich erniedrigt. Die mittleren T_4-Spiegel erreichen unter der kombinierten Substitutionstherapie bei den Kontrollen ein mit den Beobachtungen unter Nichtberücksichtigung der Therapieform vergleichbares Niveau, aber ein deutlich niedrigeres Niveau gegenüber den unter alleiniger T_4-Medikation ermittelten T_4-Spiegeln. Außerdem fallen die mittleren T_4-Spiegel bei den zu einem späteren Zeitpunkt erfolgten Kontrollen - wie schon bei Nichtberücksichtigung der Therapieform beobachtet - ab.

Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der T_4-Spiegel hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionstherapie

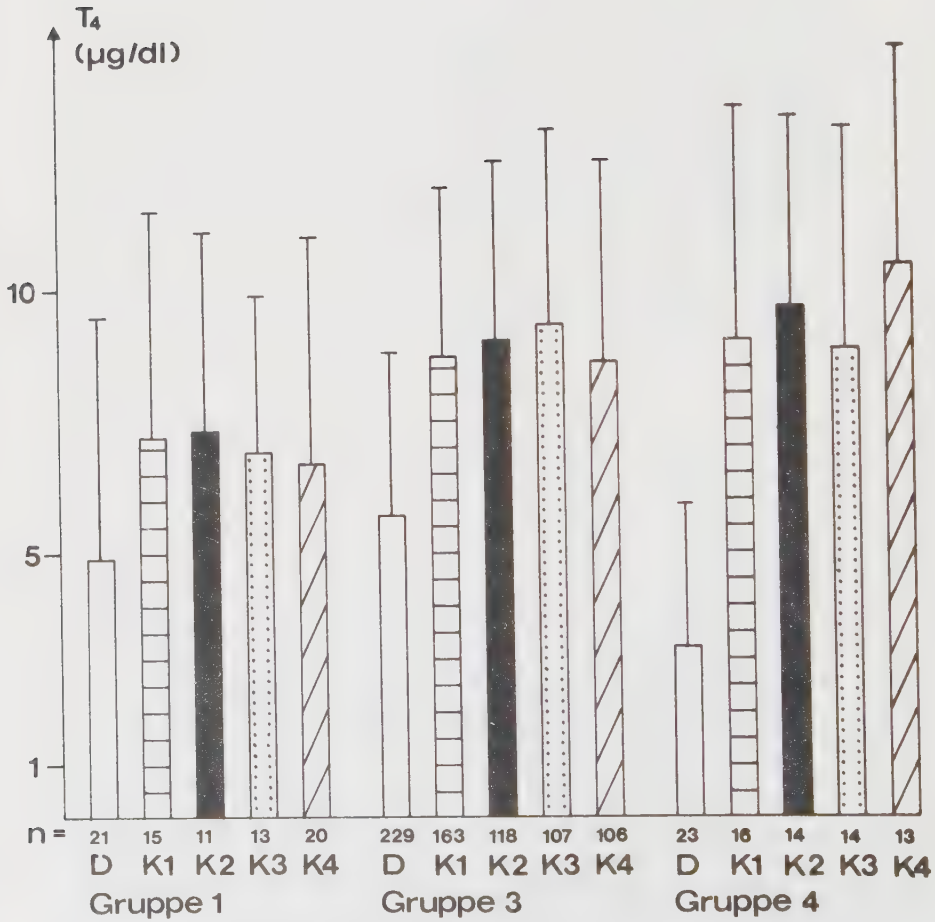


Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der T_3-Spiegel hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionstherapie

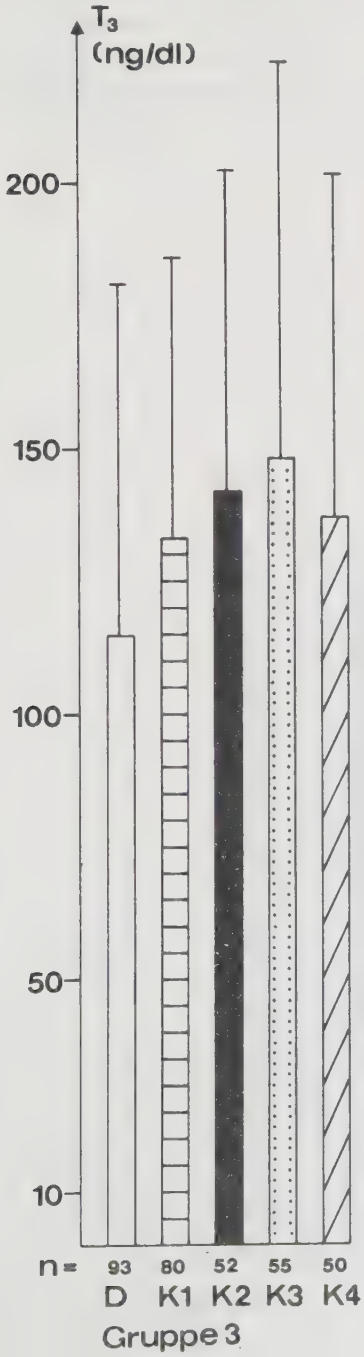


Abb. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der T_4-Spiegel hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie

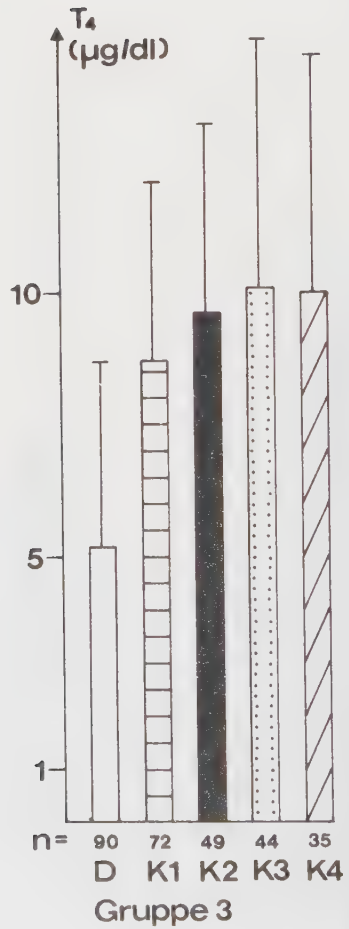


Abb. 1o: Mittelwerte und Standardabweichungen der T_3-Spiegel hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie

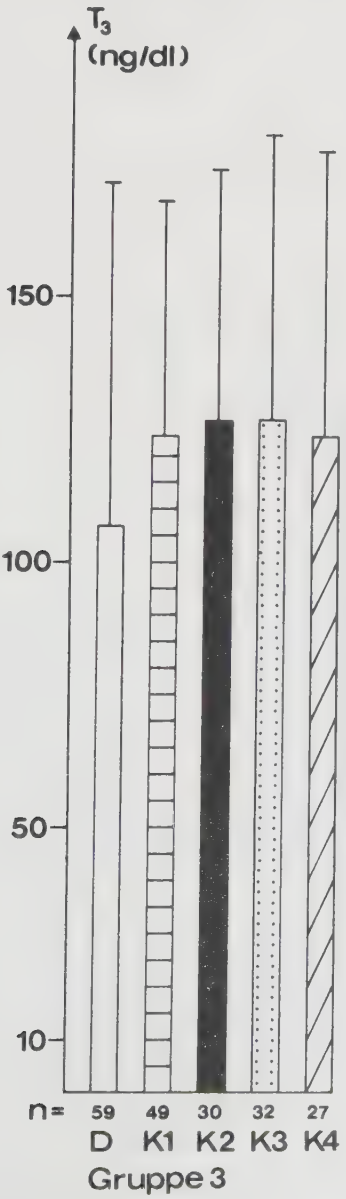
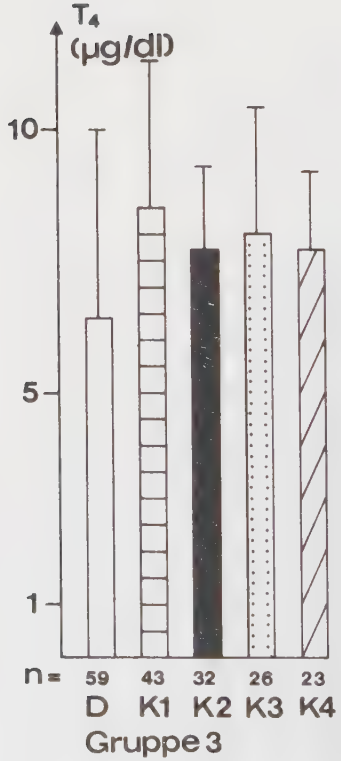


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der T_4-Spiegel hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) unter Berücksichtigung einer T_4/T_3-Kombinationstherapie



11) Ergebnisse zur Besserung der Hypothyreose unter Berücksichtigung der verordneten Substitutionsdosen:

Hierzu wurden von den 394 hypothyreoten Patienten ausschließlich diejenigen berücksichtigt, denen Thyroxin bzw. eine Kombination aus Thyroxin und Trijodthyronin verordnet worden war. Die angeordnete Dosis wurde jeweils auf das aktuelle, dem Krankenblatt entnommene Körpergewicht des Patienten in kg bezogen.
Aus den solchermaßen ermittelten Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für die ätiologisch differenzierten Gruppen mit einer Patientenzahl n>1o errechnet.
Außerdem wurden die genannten Parameter wiederum
a) ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionstherapie für n = 115 Patienten
b) unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie für n = 113 Patienten und
c) unter Berücksichtigung einer T_4/T_3-Kombinationstherapie für n = 91 Patienten
zusammengestellt.
Hierbei ist zu beachten, daß der Patientenanteil unter a) nicht durch Addition der Patientenzahlen unter b) und c) abgeleitet werden kann, da einerseits für die Zuteilung von Patienten zu b) oder c) die strikte Einhaltung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie bzw. einer T_4/T_3-Kombinationstherapie zu allen Kontrollzeitpunkten gefordert wurde, andererseits für die Zuteilung zu c) alle Patienten, die schon unter b) oder c) zugeteilt waren, außer acht gelassen wurden.

Zu Punkt a) stellt die Abbildung 12 die Ergebnisse der verordneten täglichen mittleren Thyroxin-Dosen in µg/kg Körpergewicht (KG) in den Gruppen 1, 3 und 4 dar. Die nachfolgende Übersicht führt ergänzend weitere Einzelergebnisse in den Gruppen 5 und 8 auf (Angaben in µg/kg KG/Tag):

	Gruppe 5	Gruppe 8
D:	1,5±o,7 (n = 2o)	1,7±1,2 (n = 15)
K1:	2,1±1,o (n = 19)	1,8±o,5 (n = 13)
K2:	2,o±1,o (n = 11)	
K3:		1,7±o,4 (n = 1o)
K4:	1,7±o,5 (n = 18)	1,7±o,6 (n = 15)

Während bei den hypothyreoten Patienten mit Schilddrüsenaplasie/-dysplasie (Gruppe 1) schon bei Diagnosestellung die verordnete tägliche mittlere Thyroxin-Dosis mit 2,o µg/kg KG hoch angesetzt und bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn auf 2,8 µg/kg KG gesteigert wird, liegen die den sekundär hypothyreoten Patienten (Gruppe 8) verordneten täglichen mittleren Thyroxin-Dosen im Vergleich zur Gruppe 1, 3, 4 und 5 mit 1,7-1,8 µg/kg KG am niedrigsten. In Gruppe 3, 4 und 5 schwankt die bei Diagnosestellung verordnete tägliche mittlere Thyroxin-Dosis zwischen 1,5 und 1,8 µg/kg KG, bei den Kontrollen nach Therapiebeginn erfolgt eine Dosissteigerung auf 1,7-2,3 µg/kg KG/Tag.

Zu Punkt b) zeigt die Abbildung 13 die Ergebnisse der verordneten täglichen mittleren Thyroxin-Dosen in µg/kg KG für die Gruppe 3. Die nachfolgende Übersicht führt ergänzend weitere Einzelergebnisse in den Gruppen 4 und 5 auf (Angaben in µg/kg KG/Tag).

	Gruppe 4	Gruppe 5
D:	2,o±o,8 (n = 14)	1,8±o,8 (n = 11)
K1:		2,4±o,8 (n = 1o)

Bei Diagnosestellung liegt die verordnete tägliche mittlere Thyroxin-Dosis in den Gruppen 3 und 5 zwischen 1,6 und 1,8 µg/kg KG, lediglich bei den Patienten mit entzündlich bedingter Hypothyreose (Gruppe 4) fällt die Eingangsdosierung mit 2,o µg/kg KG/Tag höher aus. Bei den Kontrollen nach Therapiebeginn erfolgt eine Dosissteigerung auf 2,o-2,3 µg/kg KG/Tag. Bei den Patienten mit postoperativer Hypothyreose

(Gruppe 5) liegt die verordnete tägliche mittlere Thyroxin-Dosis mit 2,4 µg/kg KG am höchsten.

Zu Punkt c) zeigt die Abbildung 14 die Ergebnisse der verordneten täglichen mittleren Thyroxin-Dosen in µg/kg KG für die Gruppe 3. In Gruppe 8 wurde bei Diagnosestellung (D) eine tägliche mittlere Thyroxin-Dosis von 1,5± o,6 µg/kg KG (n = 1o) verordnet.
Dem relativ niedrigeren Thyroxin-Anteil der Kombinationstherapie entsprechend sind hier die täglichen mittleren Thyroxin-Dosen mit 1,5-1,6 µg/kg KG niedriger als unter Nichtberücksichtigung einer bestimmten Substitutionsform bzw. unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitution ermittelt verordnet. Auch die Dosissteigerung bei den Kontrollen nach Therapiebeginn auf 1,8 µg/kg KG/Tag fällt niedriger aus.

Die Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse der parallel verordneten täglichen mittleren Trijodthyronin-Dosen in µg/kg KG bei Verwendung von Kombinationspräparaten für die Gruppe 3.

Anmerkung: Als Substitutionsäquivalenzdosen sind 15o µg T_4/Tag und 1oo µg T_4 + 2o µg T_3/Tag anzusehen, so daß die getrennte Berücksichtigung des T_4- und T_3-Anteils in Kombinationspräparaten nur von relativem Wert ist.

Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der hypothyreoten Patienten verordneten täglichen Thyroxin-Dosen bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionstherapie

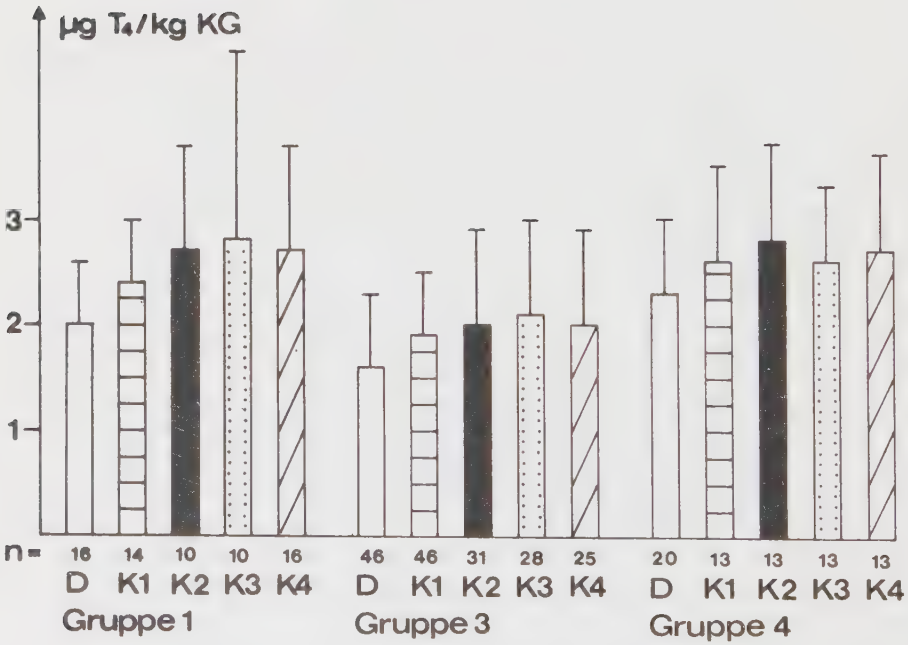


Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der hypothyreoten Patienten verordneten täglichen Thyroxin-Dosen bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie

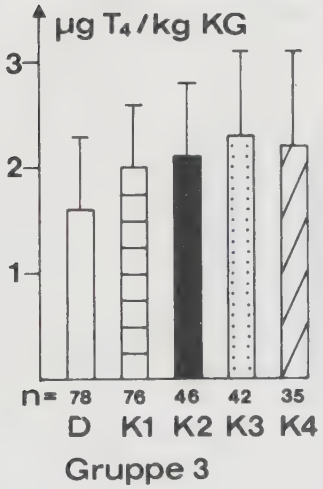


Abb. 14: Mittelwerte und Standardabweichungen der hypothyreoten Patienten verordneten täglichen Thyroxin-Dosen bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) unter Berücksichtigung einer T_4/T_3-Kombinationstherapie

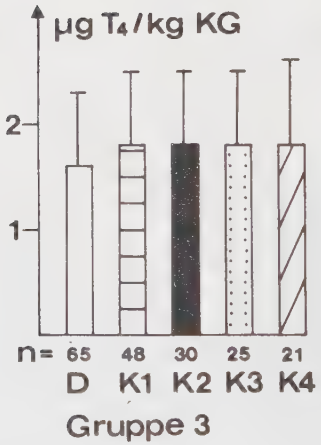
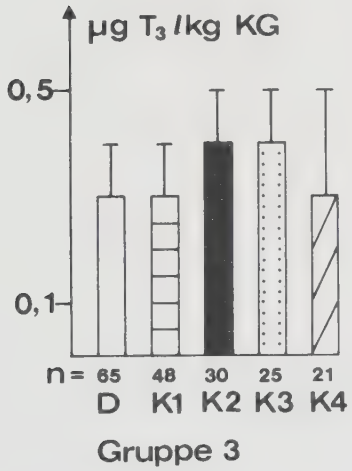


Abb. 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der hypothyreoten Patienten verordneten täglichen Trijodthyronin-Dosen bei Diagnosestellung (D) und Kontrolluntersuchungen (K1 - K4) unter Berücksichtigung einer T_4/T_3-Kombinationstherapie



12) Substitutionsänderungen bei den hypothyreoten Patienten:

Hierzu wurde die Häufigkeit eines ein- oder zweimaligen Wechsels von einem Kombinationspräparat (z.B. Novothyral^{R}) zu einem Monopräparat (z.B. Euthyrox^{R}) oder umgekehrt während der Durchführung der Substitutionstherapie ermittelt. Ein einmaliger Wechsel der Substitutionsform während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde bei 2o,1 % der Patienten (n = 79) vorgenommen, bei 3,3 % der Patienten (n = 13) wurde die Substitutionsform zweimal gewechselt, d.h. bei insgesamt 23,4 % (n = 92) der 394 erfaßten Patienten wurde wenigstens einmal eine derartige Änderung der Substitutionsform vorgenommen.

13) Zusätzliche Östrogeneinnahme bei den hypothyreoten Patientinnen:

Aus den vorhandenen Patientendaten wurde die Häufigkeit einer neben der schilddrüsenspezifischen Substitutionstherapie zusätzlich durchgeführten Östrogenmedikation bei den weiblichen Patienten ermittelt. Von den insgesamt 326 erfaßten hypothyreoten Patientinnen nahmen während des gesamten Beobachtungszeitraumes 68 Patientinnen entsprechend 2o,9 % der hypothyreoten Frauen zusätzlich ein östrogenhaltiges Präparat ein.

Diskussion

Die Hypothyreose ist eine zwar oft verkannte, aber nicht seltene Schilddrüsenkrankheit; gerade Altershypothyreosen werden wegen des im Alter uncharakteristischen klinischen Bildes häufig übersehen. Zu diesem Ergebnis kommen mehrere Untersuchungen. So ermittelten BAHEMUKA und HODKINSON (1975) bei einem routinemäßigen Screening von 2000 älteren Klinikpatienten in 2,3 % der Fälle eine Hypothyreose, wobei nur ein Drittel der so ermittelten hypothyreoten Patienten für diese Erkrankung typische klinische Symptome bot. Im Rahmen einer durch die genannte Untersuchung angeregten Pilotstudie der Sektion "Schilddrüse" der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie fanden HERRMANN und Mitarbeiter (1981) bei der Untersuchung von 2579 älteren Patienten nur in 1 % der Fälle eine manifeste Hypothyreose; anhand des durchgeführten TRH-Testes ermittelten sie dagegen bei immerhin 3,8 % der Untersuchten eine latente, subklinische Hypothyreose. Eine eindeutige Ursache für die Diskrepanz der genannten Ergebnisse (z.B. unterschiedliche Populationen) ließ sich nicht eruieren; die Zielgruppe für eine erforderliche Abklärung auf das Vorliegen einer Hypothyreose wurde in chronisch kranken, bettlägerigen alten Patienten gesehen. Zu ähnlichen Ergebnissen wie HERRMANN et al. kamen RINIKER und Mitarbeiter (1981) bei einer großen prospektiven Studie bei 945 Patienten. Sie stellten eine Prävalenz für eine manifeste bzw. milde Hypothyreose von 1,37 % fest, wobei die Gruppe der über 50 Jahre alten Frauen am häufigsten vertreten war.

Die Ätiologie der Hypothyreose gestaltet sich außerordentlich vielfältig. Neben den angeborenen Formen der Hypothyreose bei Schilddrüsenaplasie bzw. -dystopie sowie aufgrund sogenannter Jodfehlverwertungsstörungen (z.B. Peroxydasedefekt, Dehalogenasedefekt) und Hypothy-

reosen in Gebieten mit inadäquater Jodzufuhr stehen die erworbenen Hypothyreosen im Vordergrund. Unter den primären Hypothyreosen findet sich am häufigsten die sogenannte "idiopathische" Form, die ätiologisch am ehesten als Endstadium eines Autoimmunprozesses aufzufassen ist (HEHRMANN, 198o).
Entzündlich bedingte Hypothyreosen auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis, Neoplasien (Schilddrüsenkarzinome, Infiltration extrathyreoidaler Tumoren bzw. Metastasen) und postoperative Hypothyreosen (z.B. nach subtotaler Strumektomie) stellen weitere primäre Formen dar. Spätfolgen einer externen Röntgenbestrahlung der Halsregion (EINHORN und WIKHOLM, 1967) sowie der Radiojodtherapie (HACKENBERG, 1974) sind ebenso wie medikamentös induzierte Hypothyreosen zu beachten.
Eine partielle oder totale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz führt zu einer sekundären hypophysären Hypothyreose. Selten tritt beim sogenannten Schmidt-Syndrom eine Hypothyreose bei chronischer Autoimmunthyreoiditis zusammen mit einer idiopathischen Nebenniereninsuffizienz auf (CARPENTER et al., 1964).
Eine sehr seltene sekundäre hypothalamische Hypothyreose infolge eines TRH-Mangels ohne Störung der übrigen hypophyseotropen Partialfunktionen wurde von KRÜSKEMPER und Mitarbeitern (1972) beschrieben. Sogenannte tertiäre Hypothyreosen, die ebenfalls sehr selten zur Beobachtung kommen, resultieren aus schweren intestinalen oder renalen Eiweißverlusten oder beruhen auf einer peripheren Resistenz gegenüber Schilddrüsenhormonen (OBERDISSE, 198o).
Eine umfassende, systematische Übersicht zur Ätiologie der Hypothyreose wurde von KLEIN und Mitarbeitern (1973) unter Berücksichtigung der Funktionslage und der Morphologie der Schilddrüse erarbeitet.
Das Krankheitsbild der Hypothyreose tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf. So ermittelten WATANAKUNAKORN

et al. (1965) anhand von 4oo hypothyreoten Patienten einen Sexualquotienten Frauen : Männer von 4,8 : 1. BASTENIE und ERMANS (1972) gaben einen Quotienten von 5 : 1 an. Bei den in der vorliegenden Studie insgesamt erfaßten 691 Patienten bestätigt der ermittelte Sexualquotient Frauen : Männer von 4,3 : 1 die zitierten Geschlechtsverteilungen. In dem hier näher untersuchten Patientenkollektiv (n = 394 Patienten) fand sich fünfmal häufiger eine Hypothyreose bei Frauen als bei Männern; damit entspricht dieses Ergebnis dem von WATANAKUNAKORN et al. (1965) bei etwa gleich großer Anzahl untersuchter Patienten ermittelten Quotienten.
Bezüglich der Altersverteilung ist im hier näher untersuchten Kollektiv eine deutliche Häufung der Hypothyreosen vom 3o. bis zum 6o. Lebensjahr zu beobachten; dies konnten WATANAKUNAKORN et al. (1965) ebenfalls feststellen. REINWEIN und HACKENBERG (1975) gaben für das Düsseldorf-Essener Krankengut an, daß 67 % der Hypothyreosen älter als 4o Jahre waren, bei den erworbenen Hypothyreosen sogar 88 %.
Bei der Diagnosestellung der Hypothyreose muß der am Patienten erhobene klinische Befund an erster Stelle stehen. Dabei sollte der Lokalbefund nicht in die Irre führen. Denn im hier untersuchten Kollektiv (n = 394 Patienten) fand sich bei 66,2 % der Patienten eine diffuse oder adenomatöse Struma bzw. eine Rezidivstruma. Die genannte An- oder Abwesenheit einer Struma zeigte sich auch bei den Ergebnissen von WATANAKUNAKORN et al. (1965), die ebenfalls bei mehr als 64 % ihrer 4oo untersuchten hypothyreoten Patienten keine Struma tasteten; eine diffuse oder knotige Struma fanden sie nur in jeweils 3,5 % der Fälle. Es ist also besonders darauf hinzuweisen, daß ein unauffälliger Lokalbefund nicht gegen das Vorliegen einer Hypothyreose spricht.

Bei fehlender Struma lassen andere Befunde bzw. Symptome an eine Hypothyreose denken, an erster Stelle pathologische Hautveränderungen (trockene, kühle, ödematöse, rauhe Haut), die wesentlich durch Anreicherung und Einlagerung von Hyaloronsäure im Interstitium bedingt sind. Aufgrund der hydrophilen Eigenschaften der Hyaloronsäure entsteht bei voller Ausprägung das typische teigige muzinöse Ödem, das Myxödem (HEHRMANN, 1980). Nach PARVING und Mitarbeiter (1979) stellen eine extravaskuläre Akkumulation von Albumin und anderen Proteinen und eine inadäquate Lymphdrainage bei der Hypothyreose weitere wichtige pathophysiologische Gründe für die bei diesem Krankheitsbild beobachtbaren pathologischen Hautveränderungen dar. REINWEIN und HACKENBERG (1975) ermittelten bei 154 hypothyreoten Patienten in 72 % der Fälle eine auffällig trockene, rauhe Haut. Im zugrundeliegenden Kollektiv (n = 394 Patienten) zeigten 80,7 % aller Patienten pathologische Hautveränderungen, während nur 19,5 % der Patienten in diesem Punkt symptomfrei waren. Auch für die klinische Verlaufskontrolle bei hypothyreoten Patienten hat die Erhebung des Hautbefundes eine entscheidende Bedeutung. So verringerte sich die Anzahl der Patienten mit pathologischen Hautveränderungen bei Kontrollen bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn (K1) um fast die Hälfte, bei Kontrollen bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn (K2) im Vergleich zu K1 nochmals um fast 6 %; allerdings stagnierte dieser Trend zur Zunahme der in diesem Punkt symptomfreien Patienten schon bei den Kontrollen bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn (K3). Bei der Kontrolle mindestens zwei Jahre nach Einleitung der Substitutionstherapie (K4) waren im Gegenteil wieder mehr als 40 % aller Patienten in diesem Punkt nicht ohne pathologischen Befund. Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, daß die Haut einerseits ein wichtiges, auf die Diagnose "Hypothyreose" lenkendes Kriterium sein kann, andererseits

auch bei Verlaufskontrollen während der Therapie entsprechende Beachtung finden sollte.
Schon 1918 beschrieb ZONDEK Veränderungen des kardiovaskulären Systems bei hypothyreoten Patienten und charakterisierte das "Myxödemherz" anhand einer hochgradigen Herzdilatation, der Bradykardie und typischer elektrographischer Veränderungen. Das gehäufte Auftreten von Bradykardien (<6o Schläge/Minute) und arterieller Hypotonie bei hypothyreoten Patienten konnte bei der Auswertung der entsprechenden Daten im hier näher untersuchten Kollektiv nicht beobachtet werden. Bei Diagnosestellung zeigten lediglich 13 Patienten eine Bradykardie; die mittleren Pulsfrequenzen lagen in den ätiologisch differenzierten Gruppen bei der Diagnose und den Kontrollen nach Therapiebeginn immer jeweils über mindestens 7o Schläge/Minute. Diese Ergebnisse decken sich mit den von WATANAKUNAKORN et al. (1965) ermittelten Resultaten: bei 4oo hypothyreoten Patienten fand sich nur in 13,8 % der Fälle eine Bradykardie.
In der Gruppe der Patienten mit "idiopathischer" Hypothyreose lag der mittlere Blutdruck zu keinem Beobachtungszeitpunkt unter 12o/8o mm Hg nach Riva-Rocci. WATANAKUNAKORN et al. (1965) beobachteten nur in drei von 4oo Fällen eine arterielle Hypotonie. Die Beobachtung von Puls und Blutdruck scheinen daher weder zur Sicherung der Verdachtsdiagnose "Hypothyreose" noch zur Verlaufskontrolle nach Therapiebeginn geeignet.
Durch myxödematöse Infiltration der Stimmbänder, der Kehlkopfmuskulatur und der vergrößerten Zunge kommt es bei hypothyreoten Patienten häufig zu beobachtbaren pathologischen Stimmqualitäten (tiefe, rauhe, heisere, krächzende, kloßige, belegte Stimme). Derartige Stimmveränderungen waren bei fast einem Viertel (23,9 %) der 394 untersuchten hypothyreoten Patienten ein auf die Diagnose weisendes Symptom. Mit diesem Ergebnis relativ gut übereinstimmend

fanden REINWEIN und HACKENBERG (1975) bei 28 % von 154 untersuchten hypothyreoten Patienten eine heisere, rauhe Sprache. Im Vergleich hierzu fanden WATANAKUNAKORN et al. (1965) sogar bei 48 % ihrer 4oo hypothyreoten Patienten eine heisere Stimme. Bei den Kontrollen unter Substitutionstherapie ergab sich eine deutliche Abnahme der Stimmveränderungen bis auf 1 % aller Patienten (K2); allerdings zeichnete sich bei den zu einem späteren Zeitpunkt erfolgten Kontrollen wiederum eine leichte Zunahme der für eine Hypothyreose typischen Stimmveränderungen bis auf 3,3 % ab (K4).

Als Folge verminderter Darmmotilität und eingeschränkter Nahrungsaufnahme steht am Verdauungstrakt eine zumeist schwere Obstipation im Vordergrund, die bis zur Manifestation eines paralytischen Ileus führen kann (HOHL und NIXON, 1965).

Übergewicht scheint nicht uneingeschränkt als Leitsymptom einer Hypothyreose aufgefaßt werden zu dürfen: im hier näher untersuchten Kollektiv (n = 394 Patienten) war fast jeder zweite Patient (49,2 %) bei normalem oder schlechtem Appetit in unterschiedlichem Ausmaß (<5 bis >2o .kg) übergewichtig, umgekehrt betrachtet waren fast 44 % der Patienten (n = 173 Patienten) norm- oder untergewichtig; bei 27 Patienten (6,8 %) fanden sich keine Angaben zum Körpergewicht. REINWEIN und HACKENBERG (1975) ermittelten bei ihrer Untersuchung über die Häufigkeit klinischer Symptome der Hypothyreose unter dem Kriterium einer mehr als 1o %igen Abweichung vom Idealgewicht mit 59 % einen rund 1o % höheren Anteil übergewichtiger hypothyreoter Patienten.

Zu den neurologischen Auffälligkeiten hypothyreoter Patienten zählen Parästhesien, Schwindel, Ataxien, Intentionstremor, verlangsamte und verlängerte Muskeleigenreflexe, periphere Polyneuropathien; bemerkenswert sind die bei 8o % der Patienten mit primärer Hypothyreose objektivierbaren Geruchs- und Geschmacksstörungen, die neben der kör-

perlichen Lethargie die verminderte Nahrungsaufnahme bei einem Teil der Erkrankten erklären können (MC CONNELL et al., 1975).

Ein weiterer wichtiger Beschwerdekomplex hypothyreoter Patienten betrifft psychische Veränderungen. Schon in seiner Erstbeschreibung der Hypothyreose wies GULL (1873) auf eine allgemeine Mattigkeit und Zustände von Reizbarkeit bei den von ihm beobachteten Patienten hin. Die Häufigkeit ausgeprägter psychotischer Veränderungen bei hypothyreoten Patienten hat allerdings in den letzten 1oo Jahren erheblich abgenommen. So standen im "Hypothyreose-Report" des "Commitee on Myxoedema der Clinical Society of London" im Jahre 1888 bei fast der Hälfte aller beobachteten Fälle psychiatrische Befunde im Vordergrund. JAIN konnte hingegen 1972 in einer Studie bei 3o Patienten mit gesicherter Hypothyreose nur bei 4 Patienten schwere psychiatrische Befunde wie paranoide Ideen und Halluzinationen feststellen; dagegen fand er an psychischen Auffälligkeiten ängstliches Verhalten bei 1o Patienten, Depressionen bei 13 Patienten; 8 Patienten waren verwirrt, 8 Patienten waren psychisch unauffällig. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der affektiven Veränderung und dem Schweregrad der Hypothyreose konnte JAIN nicht nachweisen.

In der vorliegenden Retrospektive wurde nach Häufigkeit der ermittelten Angaben eine Dreiteilung der genannten Symptome in Gruppe I (Schwerpunkt: Stimmungslabilität), in Gruppe II (Schwerpunkt: Antriebsarmut) und in Gruppe S (Sonstiges, z.B. Depression) willkürlich vorgenommen. Zwischen 15 und 2o % aller Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen I, II und S klagten bei Diagnosestellung über derartige Beschwerden. Daraus muß für die Diagnose "Hypothyreose" der Schluß gezogen werden, daß psychischen Veränderungen in ihrer Wertigkeit im Vergleich zu organischen Auffälligkeiten (z.B. Stimmveränderungen) dieselbe

Aufmerksamkeit beigemessen werden sollte. WATANAKUNAKORN et al. (1965) stellten bei 57 % von 4oo beobachteten Patienten "geistige und körperliche Verlangsamung" bei der Diagnosestellung fest; dieser relativ hohe prozentuale Anteil auffälliger Patienten erklärt sich wohl durch die undifferenzierte Einstufung anhand von geistiger und körperlicher Verlangsamung. Dagegen fanden REINWEIN und HACKENBERG (1975) bei 154 Hypothyreotikern lediglich in 7 % der Fälle eine Depression.
Auch für die klinische Verlaufskontrolle erscheint das Beachten psychischer Veränderungen durchaus nützlich zu sein, denn der prozentuale Anteil der Patienten mit derartigen Veränderungen nimmt in den einzelnen Beobachtungsgruppen unter Therapie deutlich ab, wenn sich auch der jeweilige Prozentsatz der betroffenen Patienten bei Kontrollen zu späteren Zeitpunkten (K3 und K4) wieder geringfügig vergrößert (2,o-6,3 %).
Bezüglich des Muskel- und Skelettsystems kann es bei hypothyreoten Patienten zur Manifestation der sogenannten hypothyreoten Myopathie kommen; hiervon grenzt MERTZ (198o) das "hypothyreote rheumatische Syndrom im engeren Sinne" ab: rheumatoide Beschwerden wie Steifheit, Myalgien, lanzierende Schmerzen im Ischiadikus-Bereich, Gelenkschwellungen stehen dabei im Vordergrund, wobei diese Symptome weder einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises noch der hypothyreoten Myopathie eindeutig zugeordnet werden können.
Zusammenfassend ergeben sich in Übereinstimmung mit zahlreichen Autoren (WATANAKUNAKORN et al., 1965; BASTENIE und ERMANS, 1972; JAIN, 1972; REINWEIN und HACKENBERG, 1975; OBERDISSE, 198o) somit folgende wesentliche Hinweissymptome auf eine Hypothyreose, wobei ein pathognomonisches Leitsymptom für einen Schilddrüsenhormonmangel per se fehlt:

1) die veränderten Hautqualitäten,
2) die veränderten Stimmqualitäten,
3) psychische Veränderungen sowie
4) das Über- oder Normgewicht bei schlechtem Appetit.

Bei der laborchemischen Absicherung der Verdachtsdiagnose "Hypothyreose" stehen heute die Bestimmungen des T_4-Wertes bzw. des freien T_4 und des TSH-Spiegels bzw. die Durchführung des TRH-Testes eindeutig im Vordergrund; die Treffsicherheit dieser Labormethoden liegt bei 9o % (HACKENBERG, 1974). Allerdings müssen bei der Bewertung der Laborparameter mögliche Fehlerquellen berücksichtigt werden: ein nephrotisches Syndrom, Androgen-Therapie, ein hereditärer Mangel an Thyroxin-bindendem Protein, Akromegalie u.a. führen zu einer Erniedrigung des T_4-Wertes (SPAULDING, 1977). Bei der Substitutionsbehandlung hypothyreoter Frauen sollte bei der Bestimmung der notwendigen Schilddrüsenhormondosis bzw. bei der Kontrolle anhand der Laborparameter (T_4- und T_3-Spiegel) an eine mögliche zusätzliche Einnahme von Östrogenpräparaten gedacht werden, die zu falschen Schlußfolgerungen im Sinne einer vorliegenden hyperthyreoten Stoffwechsellage führen könnten. Von insgesamt 326 hier näher untersuchten hypothyreoten Patientinnen nahmen immerhin 2o,9 % (n = 68 Patientinnen) zusätzlich zum Schilddrüsenhormon östrogenhaltige Medikamente ein.

Mittelwerte und Standardabweichungen der oben angeführten Laborparameter wurden ohne bzw. unter Berücksichtigung der Substitutionsform bei der Behandlung der Hypothyreose (Mono- oder Kombinationspräparate) zu den Kontrollzeitpunkten K1 - K4 im Vergleich analysiert mit der Fragestellung, ob sich Vorteile für den Einsatz von T_4-Mono- oder T_4/T_3-Kombinationspräparaten erkennen lassen.

Im Vergleich ergibt sich nach der vorliegenden Auswertung die Tatsache, daß bei alleiniger T_4-Substitution die hypothyreoten Patienten insbesondere bei den zu späteren Zeit-

punkten durchgeführten Kontrollen (K2 - K4) deutlich höhere mittlere Thyroxin-Spiegel (bis 1o,1 µg/dl) aufwiesen als diejenigen Patientenkollektive, die ohne Berücksichtigung der Substitutionsform bzw. unter Berücksichtigung einer Kombinationstherapie beobachtet wurden. Trotz des fehlenden Trijodthyronin-Anteils bei der Anwendung einer Monotherapie lagen die ermittelten mittleren Trijodthyronin-Spiegel im Vergleich zum Patientenkollektiv, bei dem die Therapieform keine Berücksichtigung fand, nur geringfügig niedriger innerhalb des Normbereiches.

Ebenfalls ohne bzw. unter Berücksichtigung der Substitutionsform wurden die zum Zeitpunkt der Diagnose und zu den Kontrollen K1 - K4 verordneten täglichen mittleren Substitutionsdosen unter Bezugnahme auf das jeweilige aktuelle Körpergewicht errechnet, insbesondere zur Abklärung der Frage, welche Dosierungen bzw. Erhaltungsdosen bei einzelnen ätiologisch differenzierten Formen der Hypothyreose erforderlich sind. Bisher von verschiedenen Autoren (RIDGWAY et al., 1972; EVERED, 1973; STOCK et al., 1974; NILSSON et al., 1978; WENZEL, 1978) empfohlene Erhaltungsdosen lagen zwischen 1oo und 2oo µg L-Thyroxin pro die - allerdings ohne ausreichend erscheinende Berücksichtigung der ätiologischen Form der Hypothyreose. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Retrospektive war bei den hypothyreoten Patienten mit Schilddrüsenaplasie/-dysplasie (Gruppe 1) im Kollektiv ohne Berücksichtigung einer bestimmten Substitutionstherapie (n = 115 Patienten) schon bei Diagnosestellung eine mittlere Thyroxin-Dosis von 2,o µg/kg KG/Tag und bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn (K3) eine Dosissteigerung auf 2,8 µg/kg KG/Tag erforderlich. Dagegen lag die den Patienten mit sekundärer Hypothyreose (Gruppe 8) verordnete mittlere Thyroxin-Dosis im Vergleich zu Gruppe 1, 3, 4 und 5 mit 1,7-1,8 µg/kg KG/Tag am niedrigsten.

Den Patienten der Gruppen 3, 4 und 5 wurde bei Diagnose eine mittlere Substitutionsdosis von 1,5-1,8 µg/kg KG/Tag verordnet; bei den Kontrollen nach Therapiebeginn erfolgte in diesen Gruppen eine Dosissteigerung auf 1,7-2,3 µg Thyroxin /kg KG/Tag.
Im unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie (n = 113 Patienten) gebildeten Kollektiv benötigten bei der Diagnose die Patienten der Gruppen 3 und 5 eine mittlere Thyroxin-Dosis von 1,6-1,8 µg/kg KG/Tag, bei den Patienten mit entzündlich bedingter Hypothyreose (Gruppe 4) war mit 2,o µg/kg KG/Tag eine etwas höhere mittlere Eingangsdosierung erforderlich. Bei den Kontrollen nach Therapiebeginn wurde die mittlere Thyroxin-Dosis auf 2,o-2,5 µg/kg KG/Tag gesteigert. Bei Patienten mit postoperativer Hypothyreose (Gruppe 5) lag die verordnete mittlere Substitutionsdosis mit 2,4 µg/kg KG/Tag am höchsten (K3).
STOCK et al. (1974) ermittelten in einer kontrollierten Studie bei 44 Patienten mit primärer Hypothyreose unter alleiniger Thyroxin-Substitution eine tägliche mittlere Erhaltungsdosis von 2,25 µg/kg KG, wobei die entsprechende individuelle Substitutionsdosis bei den primären Hypothyreosen am jeweiligen Grad der Normalisierung des Serum-TSH-Spiegels ausgerichtet wurde. MAEDA et al. (1976) errechneten bei der Behandlung von 4o Patienten mit schwerer primärer Hypothyreose eine tägliche Thyroxin-Erhaltungsdosis von 2,o8 µg/kg KG anhand einer normalen TRH-Antwort unter Substitution. Im unter dem Gesichtspunkt einer T_4/T_3-Kombinationstherapie gebildeten Patientenkollektiv (n = 91 Patienten) wurden dem relativ niedrigen Thyroxin-Anteil der Kombinationstherapie entsprechend auch niedrigere mittlere Thyroxin-Dosen (1,5-1,6 µg/kg KG/Tag) bei Diagnosestellung verordnet; die Dosissteigerung bei den Kontrollen nach Therapiebeginn auf 1,8 µg/kg KG/Tag fiel dementsprechend ebenso niedriger aus.

Unter Berücksichtigung der hier vorgelegten Ergebnisse ist im Einklang mit verschiedenen anderen Autoren (EVERED und HALL, 1972; CAPIFERRI und EVERED, 1979; LOOS et al., 1979) die Substitutionstherapie der Hypothyreose mit Thyroxin allein als Mittel der Wahl anzusehen. Schon 197o kamen SMITH et al. zu der Auffassung, daß eine Kombinationstherapie wegen der schnellen Absorption und der hohen biologischen Aktivität des Trijodthyronin-Anteils gegenüber der alleinigen Thyroxin-Gabe keine Vorteile böte und stellten bei den mit einer Kombination behandelten Patienten auch eine höhere Nebenwirkungsrate fest. WENZEL et al. (1974) vertraten die Meinung, daß der Einsatz von T_4/T_3-Kombinationspräparaten als unphysiologisch zu betrachten sei, da es vorübergehend zu hyperthyreoten T_3-Spiegeln im Serum komme. Außerdem konnten BRAVERMAN et al. (197o) eine im extrathyreoidalen Gewebe obligat erfolgende Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin durch Monodejodierung nachweisen, so daß bei normaler Konversionsrate im Normbereich gelegene T_3-Spiegel resultieren, was auch in dieser Studie beobachtet werden konnte.
Zu möglichen Schwierigkeiten bei der Substitutionstherapie der Hypothyreose können neben einer bisher sehr selten beobachteten mangelnden Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin auch jahreszeitliche Schwankungen des Serum-TSH-Spiegels bzw. der TRH-Antwort sowie eine TSH-Hypersekretion im Winter führen, die von KONNO und MORIKAWA (1981) bei 1o Patienten mit primärer Hypothyreose unter einer konstanten täglichen L-Thyroxin-Substitutionsdosis beobachtet wurden. Saisonale Schwankungen der TSH-Konzentration scheinen in die Überlegungen bei der Wahl der individuell adäquaten Thyroxin-Substitutionsdosis einbezogen werden zu müssen. Schon 1971 stellten REINWEIN et al. bei der Nachuntersuchung von 162 hypothyreoten Patienten unter Langzeittherapie fest, daß 4o % der Patienten bei der Kontrolluntersuchung erneut hypothyreot waren, wobei es sich vorwiegend um ältere Menschen oder Patienten mit einer längeren Krank-

heitsdauer handelte und sich primäre Hypothyreosen als schlechter substituiert erwiesen als sekundäre Formen. Als Hauptursachen dieses schlechten Langzeitergebnisses wurden die mangelhafte Unterrichtung der Patienten und das Fehlen entsprechender ärztlicher Überwachung angesehen. Auch in der vorliegenden Retrospektive läßt sich anhand der höheren Rate an pathologischen Symptomen und aufgrund geringfügig schlechterer Laborparameter bei den Kontrollen zu einem späteren Zeitpunkt nach Diagnose der Hypothyreose (K3 - K4) die mangelnde Compliance seitens der Patienten erkennen.
Somit muß der schon von REINWEIN et al. (1971) gezogenen Konsequenz weiterhin verstärkt Rechnung getragen werden, hypothyreote Patienten über ihre Krankheit und deren Behandlung genauestens aufzuklären und den therapeutischen Erfolg in regelmäßigen Abständen (möglichst alle sechs Monate) zu kontrollieren.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Retrospektive wird anhand der Daten von 394 hypothyreoten Patienten unterschiedlicher Ätiologie der Versuch unternommen, klinisch wesentlich erscheinende Gesichtspunkte zur Diagnose und Therapie von Hypothyreosen zu ermitteln.
Nach einem historischen Rückblick zum Krankheitsbild der Hypothyreose erfolgt neben der Vorstellung der Definitionen von unterschiedlichen Spielarten der Schilddrüsenunterfunktion ein systematischer Abriß zur Ätiologie dieser Erkrankung. Im weiteren wird neben einigen wesentlichen pathophysiologischen Zusammenhängen das klinische Bild der Hypothyreose vorgestellt, wobei auf die Bedeutung oligosymptomatischer Verlaufsformen (Altershypothyreosen) hingewiesen wird. Außerdem werden prinzipiell vorhandene Methoden der Laboratoriumsdiagnostik bei der Hypothyreose unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung des TRH-Testes für die Diagnosestellung und die Therapiesteuerung dargestellt.
Bei 394 von 691 hypothyreoten Patienten, die in der Patientenkartei der Schilddrüsenambulanz der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf erfaßt waren, fanden sich hinreichend aussagekräftige Daten, so daß auch eine entsprechende differentialdiagnostische Aufteilung des Patientengutes möglich wurde. Die Hypothyreose trat etwa fünfmal häufiger bei Frauen als bei Männern auf, es war eine Häufung des Krankheitsbildes zwischen dem 3o. und 6o. Lebensjahr zu beobachten.
Nach Auswertung der Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit mehreren Autoren als wesentliche Hinweissymptome auf eine Hypothyreose vor allem pathologische Hautqualitäten (trokkene, kühle, ödematöse, rauhe Haut), veränderte Stimmqualitäten (tiefe, rauhe, heisere, krächzende, kloßige, belegte Stimme), psychische Auffälligkeiten (Stimmungslabilität, Antriebsarmut, Depressionen) und Über- oder Normge-

wicht bei schlechtem Appetit anzusehen, ohne daß eines der genannten Leitsymptome für Hypothyreosen pathognomonisch wäre. Dagegen scheinen weder der Lokalbefund noch Pulsfrequenz oder Blutdruck zur Sicherung der Verdachtsdiagnose "Hypothyreose" geeignet.
Laborchemisch ist für Diagnose und Therapiekontrolle neben der Bestimmung von Serum T_4- und T_3-Spiegel der TRH-Test besonders wichtig - letzterer gerade unter dem Aspekt der im Therapieverlauf jeweils zu bestimmenden individuell erforderlichen Substitutionsdosis. Klinisch erweisen sich die schon genannten Leitsymptome bezüglich Haut, Stimme, Psyche und Körpergewicht als durchaus nützliche, direkt am Patienten zu erhebende Parameter für die Steuerung der Substitutionstherapie. Zu den gestaffelten Kontrollzeitpunkten K1 - K2 ließ sich jeweils eine deutliche Abnahme der betreffenden Symptomgruppe nachweisen, allerdings war bei Kontrollen zu späteren Zeitpunkten (K3 - K4) der jeweilige Prozentsatz betroffener Patienten wieder gering erhöht.
Bei der vergleichenden Analyse der Laborparameter unter Berücksichtigung der Substitutionsform bei der Behandlung von Hypothyreosen (Mono- oder Kombinationstherapie) erwies sich die Monotherapie mit L-Thyroxin der T_4/T_3-Kombinationstherapie als eindeutig überlegen.
Bei der Wahl der individuell erforderlichen Schilddrüsenhormonsubstitutionsdosis sollte insbesondere die Ätiologie der Hypothyreose, das aktuelle Körpergewicht des Patienten und das Verhalten im TRH-Test bei Verlaufskontrollen unter der Substitution beachtet werden; außerdem sollte man bei hypothyreoten Patientinnen zur Vermeidung einer falschen Interpretation der Schilddrüsenfunktionslage und einer deswegen falsch gewählten Substitutionsdosis eine eventuell zusätzlich erfolgende Östrogenmedikation beachten.
Bei Patienten mit Schilddrüsenaplasie/-dysplasie im Kollektiv ohne Berücksichtigung der Substitutionsform war

eine mittlere Thyroxin-Dosis von 2,o-2,8 µg/kg KG/Tag (D - K3) erforderlich; dagegen lag die den Patienten mit sekundärer Hypothyreose verordnete mittlere Thyroxin-Dosis mit 1,7-1,8 µg/kg KG/Tag am niedrigsten. Den übrigen Patienten wurde bei Diagnose eine mittlere Thyroxin-Substitutionsdosis von 1,5-1,8 µg/kg KG/Tag verordnet; bei nachfolgenden Kontrollen erfolgte bei diesen Patienten eine Dosissteigerung auf 1,7-2,3 µg Thyroxin/kg KG/Tag. Im unter Berücksichtigung einer alleinigen T_4-Substitutionstherapie gebildeten Kollektiv benötigte der größte Teil der Patienten bei Diagnose eine mittlere Thyroxin-Dosis von 1,6-1,8 µg/kg KG/Tag, bei den nachfolgenden Kontrollen wurde die mittlere Thyroxin-Dosis auf 2,o-2,5 µg/kg KG/Tag gesteigert.
Neben diesen Ergebnissen zur individuell erforderlichen Schilddrüsenhormondosis bei der Behandlung von Hypothyreosen konnte - wie schon bei Voruntersuchungen beobachtet - erneut die mangelnde Compliance seitens der Patienten bei der Langzeittherapie erfaßt werden. In Konsequenz muß zur verstärkten Aufklärung der Patienten über ihre Erkrankung und zu regelmäßigen Therapiekontrollen in möglichst sechsmonatigen Abständen geraten werden.

LITERATUR

BAHEMUKA, M., H.M. HODKINSON: Screening for hypothyroidism in elderly patients. Brit. Med. J. 1975/II, 6o1

BASTENIE, P.A., A.M. ERMANS: Thyroiditis and thyroid function. Clinical, morphological and physiological studies. Pergamon Press, Oxford 1972

BECKER, D.V., W.M. McCONAHEY, B.M. DOBYNS, E.A. TOMPKINS, G.E. SHELINE, J.B. WORKMAN: The results of radioiodine treatment of hyperthyroidism. A preliminary report of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. In: K. Fellinger, R. Höfer (Hrsg.): Further advances in thyroid research: Wien. Med. Akademie (1971) 6o3

BIRCHER, H.: Das Myxödem und die cretinische Degeneration. Volkmanns Slg. 189o (S. 357)

BEGG, T.B., R. HALL: Iodide goitre and hypothyroidism. Quart. J. Med. 32 (1963) 351

BÖRNER, E., K. KAMMENHUBER, H.P. MEISSNER: Renaler Thyroxin-Verlust bei nephrotischem Syndrom. Klin. Wschr. 48 (197o) 132o

BRAVERMAN, L.E., S.H. INGBAR, K. STERLING: Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects. J. clin. Invest. 49 (197o) 855

CAPIFERRI, R., D. EVERED: Investigation and treatment of hypothyroidism. Clin. Endocr. Metabol. 8 (1979) 39

CARPENTER, C.J. u. Mitarb.: Schmidt^s syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): A review of the literature and a report of 15 new cases including 1o instances of coexisting diabetes mellitus. Medicine (Baltimore) 43 (1964) 153

McCONNELL, R.J., C.E. MENENDEZ, F.R. SMITH, R.I. HENKIN, R.S. RIVLIN: Defects of tast and smell in patients with hypothyroidism. Amer. J. Med. 59 (1975) 354

CHARCOT, M.: Myxoedème cachexie pachydermique on ètat crètinois. Gaz. Hôp. (Paris) 1o (1881)

EINHORN, J., G. WIKHOLM: Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. Radiology 88 (1967) 326

EVERED, D.: Treatment of hypothyroidism: A reappraisal of thyroxine therapy. Brit. med. J. 1973/III, 131

EVERED, D., R. HALL: Hypothyroidism. Brit. med. J. 1972/I, 29o

FREYSCHMIDT, P., H.E. KIRSCHSIEPER: Schilddrüsenerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1981

GROSS, J., R. PITT-RIVERS: Triiodothyronine in relation to thyroid physiology. Recent Progr. Horm. Res. 1o (1954) 1o9

GULL, W.W.: On a cretinoid state supervening in adult life in women. Trans. clin. Soc. Lond. 7 (1873) 18o

HACKENBERG, K.: Hypothyreosen. Diagnostik 7 (1974) 348

HARINGTON, C.R., G. BARGER: Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. Biochem. J. (1927) 169

HEHRMANN, R.: Klinik und Therapie der Hypothyreose des Erwachsenen. Internistische Welt 12 (198o) 423

HEHRMANN, R.: Physiologie und Pathophysiologie des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels. Teil 2: Pathophysiologische Bedingungen im Hinblick auf die Strumaentstehung. Therapiewoche 31 (1981) 1492

HERRMANN, J.: Zur Häufigkeit der Altershypothyreose in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch. Ärzteblatt 78 (1981) 1973

HOHL, R.D., R.K. NIXON: Myxedema ileus. Arch. Intern. Med. 115 (1965) 145

JAIN, V.K.: A psychiatric study of hypothyroidism. Psychiat. clin. 5 (1972) 121

KENDALL, E.C.: The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid, its chemical nature and physiological activity. Trans. Ass. Amer. Physns. 3o (1915) 42o

KLEIN, E., J. KRACHT, H.L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, P.C. SCRIBA: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2249

KOCHER, T.: Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 29 (1883) 254

KONNO, N., K. MORIKAWA: Seasonal variation of serum thyrotropin concentration and thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with primary hypothyroidism on constant replacement dosage of thyroxine. J. clin. Endocr. 54 (1982) 1118

KRÜSKEMPER, H.L., W. BEISENHERZ, J. HERRMANN, H.K. KLEY, G. KRÜSKEMPER, K.D. MORGNER, A. VON ZUR MÜHLEN, U. ZEIDLER: Hypothyreose mit isoliertem Mangel an Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 76

LENGFELDER, W., W.D. KIHM: Differentialdiagnose der Kreatinkinase-Erhöhung: die hypothyreote Myopathie. Dtsch. med. Wschr. 1o6 (1981) 3o4

LOOS, U., E. KAMPSHOFF, G. ROTHENBUCHNER, E.F. PFEIFER: Langzeittherapie mit Schilddrüsenhormonen: Mono- versus Kombinationstherapie. Therapiewoche 29 (1979) 6262

MAEDA, M., N. KUZUA, Y. MASUYAMA, Y. IMAI, H. IKEDA, H. UCHIMURA, F. MATSUZAKI, L.F. KIMAGAI, S. NAGATAKI: Changes in serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism. J. clin. Endocr. 43 (1976) 1o

MEIER, C., A. BISCHOFF: Polyneuropathy in hypothyroidism. Clinical and nerve biopsy study of 4 cases. J. Neurol. 215 (1977) 1o3

MERTZ, D.P.: Das hypothyreote rheumatische Syndrom im engeren Sinne. Münch. med. Wschr. 122 (198o) 1o91

MURRAY, C.R.: Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Brit. med. J. 1891/II, 796

NILSSON, G., U. PETTERSON, K. LEVIN, R. HUHGES: Studies on replacement and suppressive dosages of L-thyroxine. Acta med. Scand. 2o2 (1977) 257

OBERDISSE, K., E. KLEIN, D. REINWEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 198o

ORD, W.M.: On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the "cretinoid" affection occasionally observed in middleaged women. Med. Chir. Trans. 61 (1878) 57

PARVING, H.-H., J.M. HANSEN, S.L. NIELSEN, N. ROSSING, O. MUNCK, N.A. LASSEN: Mechanism of edema formation in myxedema-increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. N. Engl. J. Med. 3o1 (1979) 46o

REINWEIN, D., H. GERTZ, K. HACKENBERG, E. RUPPERT: Zur Langzeittherapie der Hypothyreose. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 265

REINWEIN, D., K. HACKENBERG: Hypothyreose. In: Schilddrüsenerkrankungen, Klinik der Gegenwart, Bd. II, hrsg. von H.E. Bock, W. Gerok, F. Hartmann. Urban & Schwarzenberg, München 1975 (S. 525)

Report of a Commitee of the Clinical Society of London to Investigate the Subject of Myxoedema. Longmans, Green & Co., London 1888

REVERDIN, J.L.: In: Discussion. Societé médicale de Genève. Rev. méd. Suisse rom. 2 (1882) 539

REVERDIN, J.L., A. REVERDIN: Note sur vint-deux opérations de goitre. Rev. méd. Suisse rom. 3 (1883) 169, 233, 3oo

RIDGWAY, E.C., J.A. McCAMMON, J. BENOTTI, F. MALORF: Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous L-thyroxine. Ann. intern. Med. 77 (1972) 549

RINIKER, M., M. TIECHE, G.A. LUPI, P. GROB, H. STUDER, H. BÜRGI: Prevalence of various degrees of hypothyroidism among patients of a general medical department. Clin. Endocrinol. 14 (1981) 69

SCHIFF, M.: Resumé d`une série d`experiences sur les effects de l`ablation des corps thyroides. Rev. méd. Suisse rom. 4 (1884) 65, 425

SMITH, R.N., S.A. TAYLOR, J.C. MASSEY: Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. Brit. med. J. 197o/IV, 145

SPAULDING, S.W.: Hypothyroidism - Early diagnosis and treatment. Primary Care 4 (1977) 79

STOCK, J.M., M.E. SURKS, J.H. OPPENHEIMER: Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. New Engl. J. Med. 29o (1974) 529

WATANAKUNAKORN, C., R.E. HODGES, T.C. EVANS: Myxedema. Arch. Intern. Med. 116 (1965) 183

WENZEL, K.W.: Behandlung mit Schilddrüsenhormonen. Therapiewoche 28 (1978) 5o84

WENZEL, K.W.: Einfluß von pharmakologischen Substanzen auf die In-vitro-Tests der Schilddrüsendiagnostik: Anlaß zu diagnostischen Irrtümern. Therapiewoche 3o (198o) 43

WENZEL, K.W., H. MEINOLD, K. OEFF: Neue Aspekte der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen: Serum-Trijodthyronin unter Substitutionstherapie. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 7o5

WOOLNER, L.B., W.M. McCONAHEY, O.H. BEAHRS: Struma lymphomatosa (Hashimotos Thyroiditis) and related thyroid disorders. J. clin. endocrinol. metab. 19 (1959) 53

ZONDEK, H.: Das Myxödem-Herz. Münch. med. Wschr. 65 (1918) 118o

Differentialdiagnostische Aufteilung der 394 hypothyreoten Patienten:

- Gruppe 1: Hypothyreose bei Schilddrüsenaplasie/-dystopie
  n = 26 Patienten
- Gruppe 2: Hypothyreose bei Jodfehlverwertung
  n = 7 Patienten
- Gruppe 3: primäre "idiopathische" Hypothyreose
  n = 258 Patienten
- Gruppe 4: entzündlich bedingte Hypothyreose
  n = 24 Patienten
- Gruppe 5: postoperative Hypothyreose
  n = 39 Patienten
- Gruppe 6: nach Strahlenbehandlung entstandene Hypothyreose
  n = 8 Patienten
- Gruppe 7: medikamentös induzierte Hypothyreose
  n = 3 Patienten
- Gruppe 8: sekundäre Hypothyreose
  n = 29 Patienten

Ergebnisse wurden zu folgenden Kontrollzeitpunkten erhoben:

- D: Parameter bei Diagnosestellung
- K1: Kontrollparameter bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn
- K2: Kontrollparameter bis maximal ein Jahr nach Therapiebeginn
- K3: Kontrollparameter bis maximal zwei Jahre nach Therapiebeginn
- K4: Kontrollparameter mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn

Herrn Prof. Dr. med. F.A. Horster möchte ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 21. November 1956 wurde ich als Sohn des Architekten Wilhelm Reinecke und seiner Ehefrau Magdalene Reinecke geb. Wyrwas in Düsseldorf geboren.

Ostern 1963 - November 1966 Besuch der Katholischen Volksschule an der Neußer Straße in Düsseldorf

1.12.1966 Schulwechsel auf das Staatliche, später Städtische Görres-Gymnasium in Düsseldorf

2.6.1975 Ablegung der Reifeprüfung

SS 1976 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf

24.-25.8.1978 Absolvierung der Ärztlichen Vorprüfung

29.-3o.8.1979 Absolvierung des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

17.-21.8.1981 Absolvierung des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

19.1o.1981 - 2o.8.1982 Internatsstudent im Praktischen Jahr an den Universitätskliniken Düsseldorf

25.1o.1982 Absolvierung des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung in Düsseldorf und Beendigung des Medizinstudiums

9.11.1982 Erteilung der Approbation als Arzt

Seit November 1982 bin ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Dormagen (Prof. Dr. med. H. G. Solbach) tätig.